...Année N° 5. Septembre 1907.

ARCHIVES
DE
MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES
Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE, ROGER

et paraissant tous les deux mois

Secrétaires de la Rédaction :

CH. ACHARD, R. WURTZ

PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL :

PARIS : **24** fr. — DÉPARTEMENTS : **25** fr. — UNION POSTALE : **26** fr.

1re SÉRIE. — TOME XIX. — 1907

SOMMAIRE

Mémoires Originaux

Analyses et Bibliographie

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

Les communications relatives à la rédaction ...être adressées à M. le Dr ACHARD, 164, rue du Faubourg-Saint-Honoré ou à M. le Dr WURTZ, 18, rue de Grenelle à Paris.

III

CONTRIBUTION A L'HISPATHOLOGIE GÉNÉRALE DU CANCER

LE CANCER ÉPITHÉLIAL

(*Histogenèse — Origines — Nature*)

PAR

M. Maurice LETULLE

Professeur agrégé à la Faculté de médecine,
Médecin de l'hôpital Boucicaut.

La question du « cancer » se trouve plus que jamais à l'ordre du jour. De tous côtés les anatomo-pathologistes, unis aux expérimentateurs, multiplient leurs efforts et les documents s'accumulent antour des différentes doctrines qui prétendent apporter la lumière dans ce problème encore si obscur.

Ayant pu, depuis longues années, disposer d'un grand nombre de pièces anatomo-pathologiques parmi lesquelles il me fut donné, maintes fois, de saisir des lésions cancéreuses encore à leur début, il m'a paru utile d'en résumer ici les multiples observations provenant d'une expérience déjà longue. Il me sera permis, je l'espère, de les regarder comme utiles à l'étude des origines et de la nature intime de la « maladie cancéreuse. »

Pour être viable, une conception doctrinale du cancer

ne peut pas ne pas s'appuyer, avant tout, sur l'ensemble des « signes matériels, » c'est-à-dire des caractères histopathologiques des lésions causées par le cancer. C'est donc par les « pièces », par les altérations microscopiques que commencera ma part contributive. Et c'est sur ces données positives que, pour finir, j'appuierai mon plaidoyer en faveur de la théorie pathogénique qui m'aura paru répondre le mieux à la somme des desiderata rencontrés en cours de route.

I. — GÉNÉRALITÉS HISTOPATHOGÉNIQUES

Il m'a toujours paru nécessaire et il me semble plus que jamais indispensable de maintenir une scission absolue entre les cancers d'origine épithéliale ; « épithéliomes et carcinomes » et le reste des autres « tumeurs malignes » provenant des divers éléments cellulaires qui constituent notre « gangue organique », le « squelette conjonctivo-vasculaire », le vaste domaine du tissu conjonctif. La totalité des tumeurs de la série connective, y compris la classe parfois troublante des endothéliomes, des périthéliomes et des myélomes, ne ressortit pas aux mêmes lois pathogéniques générales que le cancer épithélial proprement dit. Toute production tumorale qui prend naissance dans le « milieu intérieur, » aux dépens d'une ou de plusieurs variétés des « cellules connectives » à une période quelconque soit de leur évolution organogénique, soit de leurs métamorphoses physiologiques, n'a rien de comparable avec la formidable révolution qui s'accomplit, sous les yeux de l'histologiste, dans la cellule épithéliale, quelle qu'en soit la variété, sitôt qu'elle est frappée du « mal cancéreux ». Même quand il s'agit de l' « épithélioma glandulaire » le plus typique ayant conservé dans ses proliférations encore discrètes les caractères généraux propres aux glandes originelles auxquelles il demeure contigu, la « métamorphose cancéreuse » se révèle par des traits spécifiques, ineffaçables. On peut avancer, d'une façon générale, que les transformations radicales subies par tout épithélium cancérisé sont si

profondes, si absolues, pour qui en veut rechercher les traits, qu'une erreur de diagnostic devient, pour ainsi parler, à peu près impossible.

Sans prétendre faire retour au temps et aux idées de Lebert et de son école sur la « cellule cancéreuse », il est indispensable cependant de reconnaître aux caractères microscopiques des cancers épithéliaux une « spécificité » parfaite, irréductible, qu'aucune autre altération anatomo-pathologique du corps humain n'est jamais parvenue, non pas à atteindre, mais même à esquisser.

De par ses lésions, *tout cancer épithélial est spécifique ;* en quelque point qu'il se manifeste, il porte en lui-même son sceau, sa marque d'origine constante et c'est l'œuvre de l'histopathologie d'en différencier les traits et d'en préciser les caractères pathognomoniques.

La spécificité du cancer épithélial ne réside ni dans la tuméfaction hyperplasique des tissus en voie de transformation tumorale, ni dans les différentes déchéances qui menacent ces tissus ou organes et les peuvent détruire par tel ou tel procédé de dégénérescence; c'est encore moins dans l'induration sclérosante des couches composites qui enserrent la région néoplasique; car les « cirrhoses péri-cancéreuses, » n'ont rien de particulier et représentent un simple essai de circonscription lésionale, une tendance réactionnelle de l'organisme, un effort, trop souvent impuissant, vers la guérison.

Le signe unique, pathognomonique, du cancer, en l'absence duquel l'histo-pathologiste peut et doit hésiter, parfois jusqu'à se déclarer désarmé, c'est *l'effraction de leur « assise connective » par les proliférations épithéliales désordonnées* et l'envahissement du tissu conjonctivo-vasculaire par ces « colonies épithéliales » qui en est la conséquence nécessaire (fig. 1). Partout où, à l'état normal, un revêtement épithélial existe, inséré sur une surface connective qui le nourrit, aucun molimen pathogénique, aucune force désorganisatrice connue, en dehors de la « puissance cancérigène », n'est capable de donner à cet épithélium, si proliféré,

si « inflammatoire » soit-il devenu, la faculté anarchique de franchir la barrière anatomo-physiologique connective sous-jacente, à lui imposée par les lois de l'hérédité normale. Reste à rechercher d'abord les traits fondamentaux, puis, si possible, à découvrir la source même de cette puissance anormale, créatrice des cancers épithéliaux.

Les « déviations formatives » et la « métatopie » qui



Fig. 1. — Carcinome de l'intestin (début). — Ce petit nodule (de la grosseur d'un petit pois sur la pièce microscopique) offre tous les caractères d'un carcinome infectant : les glandes en tube ont violé la *Muscularis mucosæ* en maints endroits; les épithéliums glandulaires se sont transformés en éléments petits, richement nucléés et ont infesté largement les mailles lymphatiques de la sous-muqueuse, y créant une véritable tumeur à peine enkystée.

Grossissement 20/1.

permettent de la sorte aux cellules cancéreuses baignant dans les sucs plasmatiques d'y vivre une vie nouvelle, exubérante et désordonnée, ne peuvent que coordonner l'ensemble des désordres ultérieurs; elles ne les expliquent pas.

Cancérisation des voies lymphatiques. — Cancérisé, l'épithélium devient un véritable « parasite » pour l'organisme entier. Capable d'emboliser ses *colonies secondes* dans les parties les plus éloignées de son foyer d'origine et les moins

aptes, en apparence, à leur donner asile, le cancer, qui a envahi les voies lymphatiques dès le moment précis où il a

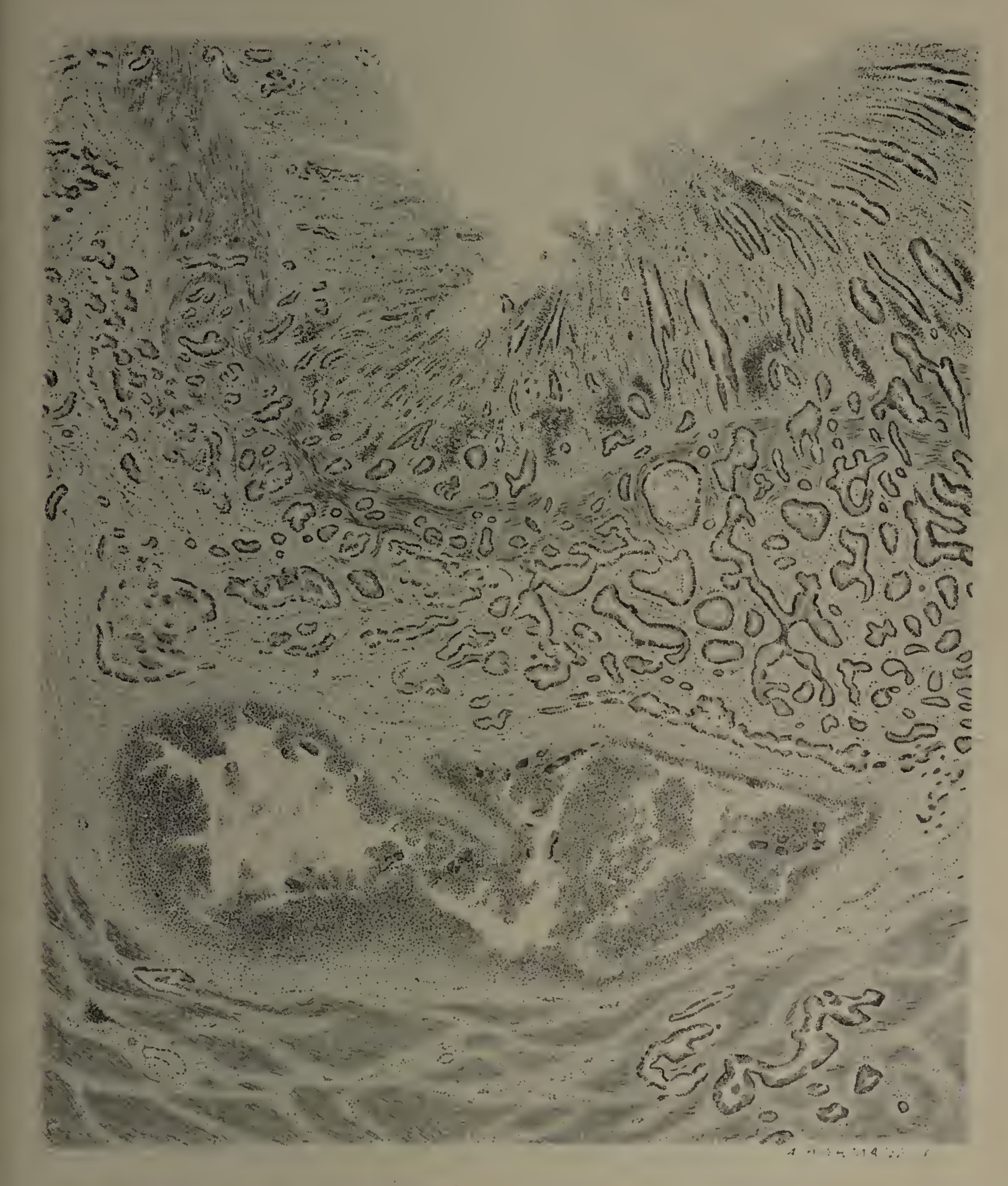


Fig. 2. — Cancer de l'estomac. (Épithélioma cylindrique). Effraction de la *muscularis mucosæ* et de la sous-muqueuse par les bourgeonnements des glandes de Lieberkühn. Les voies lymphatiques des couches de l'estomac sont distendues et remplies par ces formations néo-épithéliales.

Grossissement 20/1.

effectué sa première effraction pariétale, semble trouver dans ce milieu nouveau toutes les conditions les plus favorables à ses multiplications élémentaires (fig. 2). Et, de

fait, il y prolifère avec vigueur, distendant les canaux lymphatiques sans les thromboser et se contentant, à l'ordinaire, d'épaissir dans leurs parois le tissu conjonctivo-élastique, sans même léser la couche endothéliale qu'on peut retrouver fort longtemps en place, intacte.

Les élaborations qui ont lieu à l'intérieur des espaces ou des vaisseaux lymphatiques, surtout quand on a affaire à des épitheliomas d'origine glandulaire conservant leur type originel d'une façon plus ou moins parfaite, révèlent souvent un effort d'organisation cellulaire, une tendance architectonique des plus remarquables. Distendue, la cavité lymphatique se montre, par exemple, tapissée par une couche très régulière et continue d'épithéliums cylindriques mucigènes qui lui donnent tous les caractères, ici d'une glande (fig. 3 et 4), là d'un repli muqueux à peu près parfait. Ailleurs, le lymphatique apparaîtra

Fig. 3. — Epithélioma cylindrique de l'estomac. — Effraction de la *muscularis mucosæ* hypertrophiée. Les bourgeonnements tumoraux des culs-de-sacs glandulaires de Lieberkühn ont suivi le espaces et canaux lymphatiques qu'ils distendent et remplissent de glandes néoplasiques, tout en respectant les endothéliums vasculaires. Grossissement 90/1.

bourré d'acini, de culs-de-sac glandulaires caractéristiques.



Fig. 4. — Cancer secondaire de l'intestin grêle, par « greffe cancéreuse péritonéale ». — A droite, le péritoine et la couche sous-séreuse fort épaissis, rétractés, sont infiltrés de glandes cancéreuses. Les deux couches musculeuses, hypertrophiées et cancéreuses, surtout l'interne, se sont coudées. La sous-muqueuse, cancérisée surtout dans sa portion juxta-musculaire, est épaissie, sclérosée. La muqueuse est encore intacte.
Grossissement 7/1.

D'une façon générale, les « lymphangites cancéreuses »,

expression discutable en ce qu'elle prête à confusion, les « *cancers des voies lymphatiques* » démontrent d'une façon exemplaire la vitalité monstrueuse accordée à l'épithélium cancéreux et en voie de migration. On l'y voit, par exemple, envoyer à même la lymphe et y coloniser ses inépuisables séries de cellules néoformées. Les éléments lymphatiques les coudoient et les accompagnent ou les laissent passer, longtemps sans paraître en souffrir. Souvent aussi, à l'intérieur de ces vaisseaux, infiltrés d'autre part à leur surface extérieure par des fusées carcinomateuses interstitielles (péri-lymphangite cancéreuse), on trouve de véritables « greffes cancéreuses » en voie d'organisation. Ces greffes font végéter la paroi vasculaire jusqu'à oblitérer la lumière, alors même qu'il s'agit d'un vaisseau important, comme l'est le canal thoracique, par exemple.

L'infestation des canaux lymphatiques d'un organe (le poumon, l'intestin) par le cancer y réalise d'une manière spontanée les plus délicates comme aussi les plus paradoxales infections. La lymphangite « rétrograde » y est monnaie courante et met en valeur les conduits vecteurs de la lymphe en les amplifiant. Les techniques colorantes du tissu élastique dessinent à souhait les contours des lymphatiques cancéreux, car leur paroi distendue est souvent épaissie par suite d'une hypergénèse fibro-élastique des plus accusées.

Les perturbations complexes qui résultent de ces désordres dans la circulation de la lymphe contribuent à jouer un rôle parfois décisif dans les déchéances viscérales de l'organisme infesté par le cancer. Peu de lésions sont, à cet égard, aussi démonstratives que les *greffes cancéreuses de l'intestin* d'origine péritonéale (fig. 4). Lorsqu'un cancer viscéral a semé dans la cavité péritonéale quelques colonies secondaires, ces « embolies séreuses » viennent assez souvent se fixer à la surface d'une anse intestinale ou d'une bosselure du gros intestin. Elles s'y implantent et ne tardent pas à enfoncer dans la paroi intestinale leurs essaimages successifs. Un phénomène des plus suggestifs se produit alors : les îlots des cellules cancéreuses, s'infiltrant dans les espaces et vaisseaux chylifères, gagnent, peu à peu, par voie centripète,

la muqueuse elle-même, ayant traversé les couches musculeuses puis la sous-muqueuse de l'intestin.

Elles l'abordent par sa couche profonde, et la *muscularis mucosæ*, si accessible aux bourgeonnements cancéreux, quand ceux-ci proviennent de la muqueuse, résiste fort longtemps, semble-t-il, aux colonies qui la menacent par



Fig. 5. — Ulcération de la muqueuse intestinale par les bourgeonnements centripètes de la greffe cancéreuse péritonéale. — La *muscularis mucosæ* (en bande horizontale transversale) est traversée en plusieurs places par des îlots cancéreux, d'aspect glandulaire, tapissés de cellules cylindriques épithéliomateuses. A droite, l'ulcération de la muqueuse est complète. A gauche, la muqueuse épaissie est infiltrée de boyaux carcinomateux mêlés aux glandes de Lieberkühn.

Grossissement 40/1.

la voie inverse. Les détails microscopiques qui caractérisent cette « formation cancéreuse nodulaire par greffe centripète » offrent, entre autres intérêts, celui de mettre en valeur le mécanisme de l'invasion des lymphatiques de l'intestin par les colonies épithéliomateuses. Ils montrent aussi, en pleine évolution, les réactions inflammatoires chroniques des différentes couches constitutives de l'intestin, en particulier les hypergénèses élastiques énormes qui en sont comme les satellites obligatoires (fig. 4 et 5).

Les *canaux sanguins*, et tout particulièrement les veines, rivalisent avec les lymphatiques dans la prédilection manifeste qu'affecte le système circulatoire pour la culture des épithéliums cancérisés. On sait combien le système Porte est, à ce point de vue, privilégié d'une façon singulière.

Les *phlébites cancéreuses* sont bien plus volontiers thrombosiques que les lymphangites carcinomateuses. Par l'oblitération souvent hâtive de la lumière vasculaire, autant qu'on peut en juger d'après les symptômes sur le vivant, ces thromboses veineuses cancéreuses expliquent sans doute la rareté grande des cancers secondaires de l'endocarde. On ne saurait trop opposer cette rareté à l'extrême fréquence des sarcomes secondaires du cœur.

Cancers bénins. — En principe, toute formation cancéreuse, si minime soit-elle, devrait, au point de vue de l'anatomie pathologique générale, être considérée comme maligne, puisqu'elle infecte, dès sa naissance, les origines mêmes du système lymphatique. Il est loin d'en être ainsi cependant et nous n'en sommes plus à compter les faits indiscutables, confirmés par le microscope, de *cancers bénins* demeurés circonscrits à une zone très restreinte de la peau, des bronches ou du tube digestif. En particulier, l'appendice vermiforme du cœcum, le gros intestin et l'estomac m'en ont fourni de fort beaux exemples.

Autant la bénignité relative des cancers du larynx et du rein s'explique par l'anatomie normale de ces organes naturellement encapsulés dans une enveloppe fibroïde plus ou moins complète, autant, lorsqu'il s'agit du tractus digestif (je l'ai pu constater dans de multiples observations), la raison de bénignité d'un cancer échappe souvent à l'enquête la plus méticuleuse. Il m'a été possible d'y trouver plus d'une fois, pièces en mains, la cause d'arrêt, en constatant dans la zone cancérisée l'existence de lésions inflammatoires chroniques diffuses préexistantes à la genèse du carcinome. C'était, par exemple, tantôt une appendicite chronique oblitérante (fig. 6), tantôt une colite chronique fibreuse, tantôt un ulcère calleux de l'estomac qui avaient constitué ce « terrain pré-

cancéreux ». Pour une foule d'autres cas, force nous a été de confesser notre ignorance des conditions de la bénignité du carcinome, quitte à mettre certaines fois en cause une opération heureuse, pratiquée d'une façon hâtive, au début

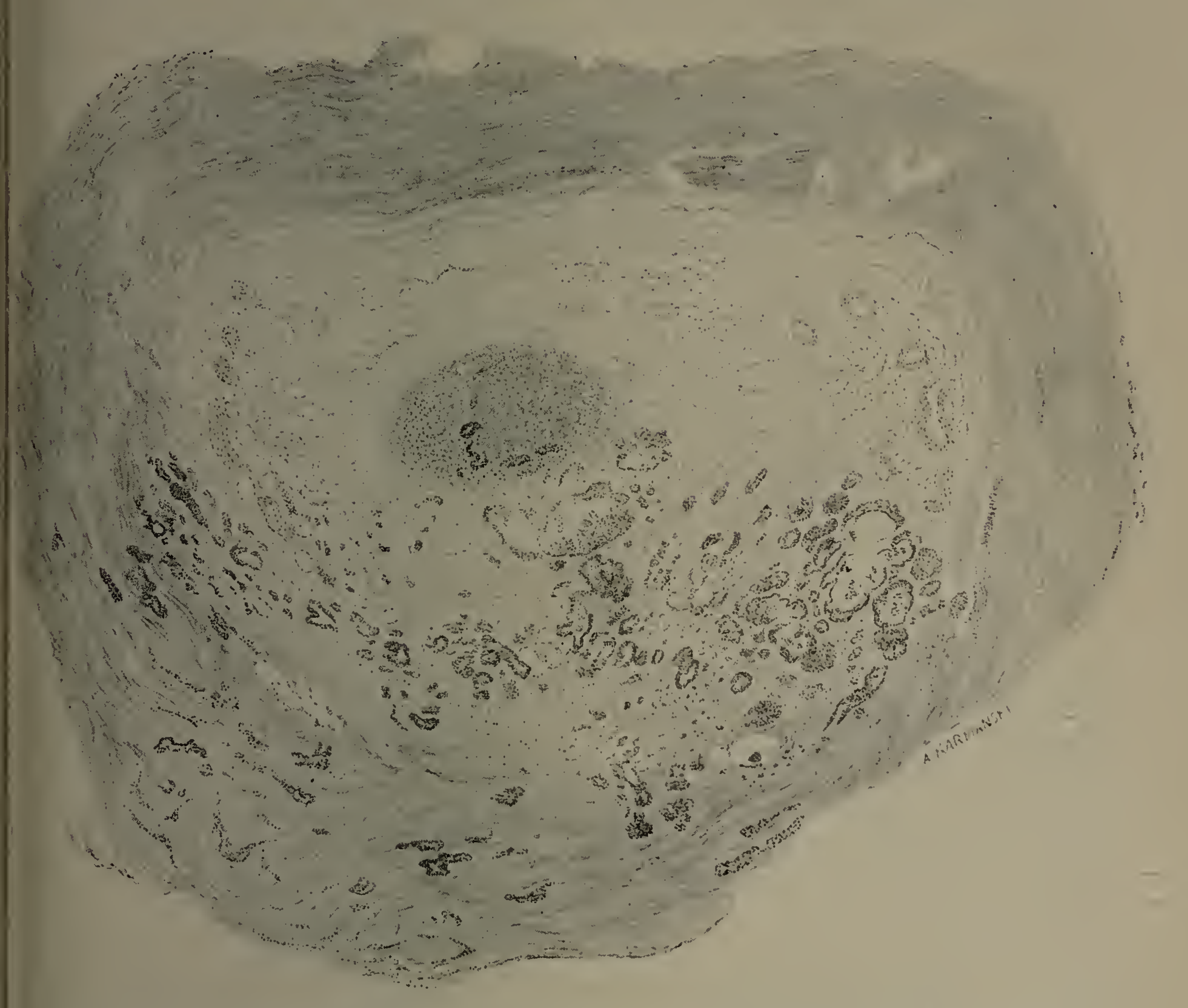


Fig. 6. — Cancer primitif de l'appendice. — L'épithélioma cylindrique s'est développé aux dépens d'une portion de la muqueuse enclavée dans une cicatrice oblitérante consécutive à une ancienne appendicite ulcéreuse. Grossissement 16/1.

même de la métamorphose cancéreuse des épithéliums glandulaires, avant que les poussées lymphangiopathiques, messagères de l'infestation tumorale, n'eussent encore atteint sinon déjà dépassé les barrières ganglionnaires semées sur leur parcours.

Adénomes et cancers. — Les caractères généraux du cancer épithélial permettent de le différencier sans peine de toute

production inflammatoire simple, subaiguë ou chronique, d'allure hyperplasique, développée sous l'influence d'une infection, d'un traumatisme ou d'une irritation toxique

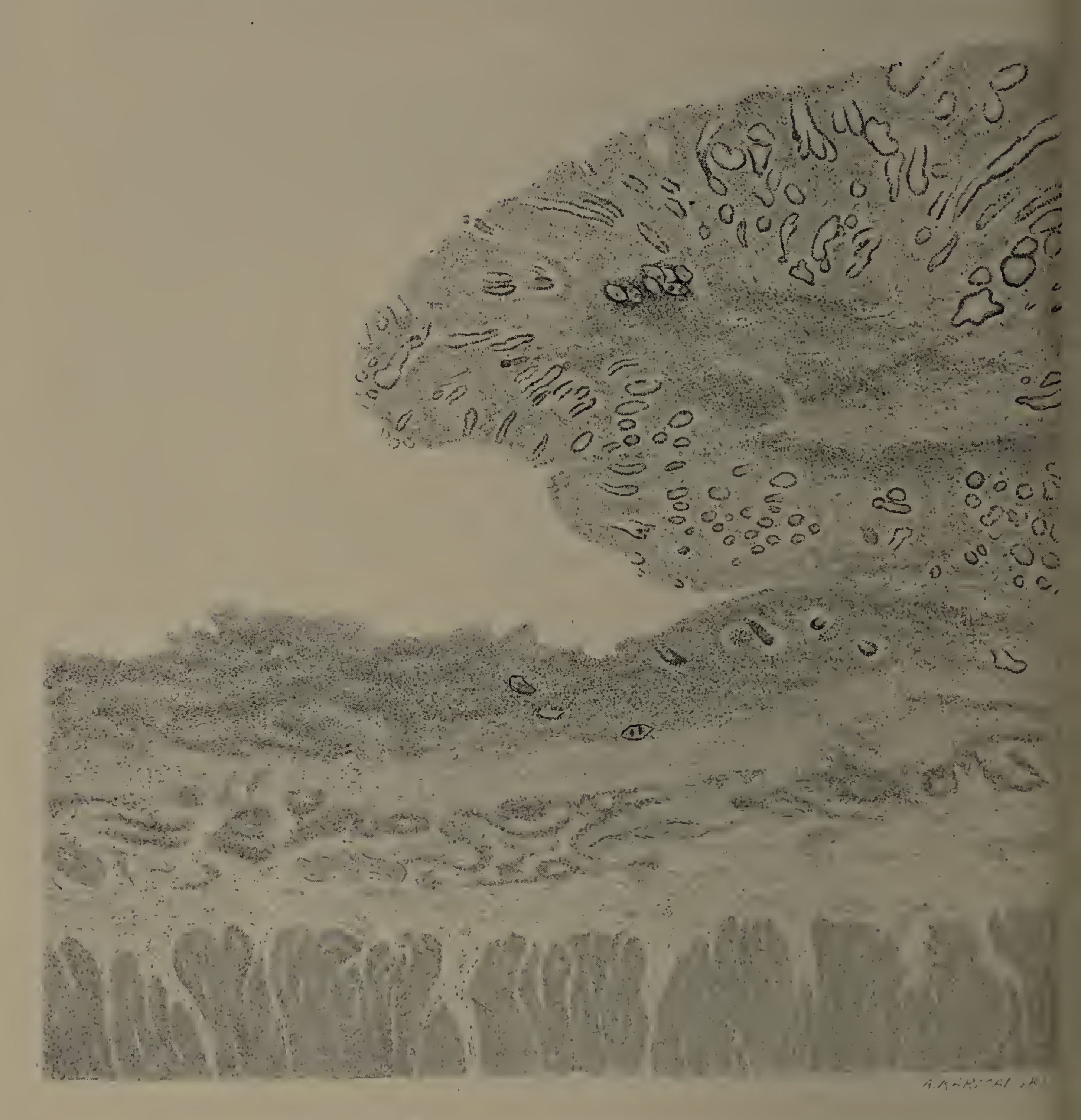


Fig. 7. — Bourgeonnements adénomateux des glandes de Lieberkühn sur le bord d'une ulcération du rectum dans la Bilharziose intestinale. — Non loin des glandes proliférées on voit un îlot d'œufs de Bilharzia (*Schistosoma Hæmatobium*) incrustées dans la profondeur de la muqueuse hypertrophiée.

Grossissement 18/1.

déterminée. Les papillomes qui, à la surface de la peau ou des muqueuses coiffées d'épithéliums malpighiens, coexistent plus d'une fois avec un cancer au début, les adénomes qui,

sur les múqueuses recouvertes d'épithéliums glandulaires deviennent, d'une façon assez fréquente, le point de départ de certains cancers glandulaires (adénomes cancérisés, adéno-carcinomes) ne sauraient être englobés dans les épithéliomas proprement dits.

Dans l'adénome vrai, quel qu'en soit le siège, alors même



Fig. 8. — Coupe d'un adénome bilharzien du rectum. — Les hyperplasies glandulaires de la muqueuse rectale s'accompagnent d'une exubérante végétation du tissu conjonctivo-vasculaire.

Grossissement 15/1.

qu'il s'agit de glandes complexes comme le foie, la surrénale ou la pituitaire, la caractéristique différentielle des lésions est constante. Quelque vigueur que les hyperplasies épithéliales aient mise à actionner le bourgeonnement adénomateux de leurs canaux ou de leurs trabécules glandulaires, la barrière connective qui les maintient n'est pas violée, Les multiplications néoformatives du squelette conjonctivo-vasculaire, satellites inévitables de toute hyperplasie glandulaire, pourront accroître, dans des proportions parfois inouïes, le volume et les dimensions des parties; elles suivront le processus général épithélial, le pourront même dépasser quelquefois. Mais, même dans les formes d'adénomes les plus grossièrement parasitaires, comme dans la Bilharzioze intestinale, pour ne citer que l'exemple le plus

typique (fig. 7, 8, 9 et 10) l'équilibre organique et les rapports réciproques imposés par les lois organogéniques aux épithéliums et au tissu conjonctif resteront indéfiniment respectés, tant qu'un épithélioma ne viendra pas s'y surajouter.

Au surplus, et bien qu'à première vue l'hypernutrition et

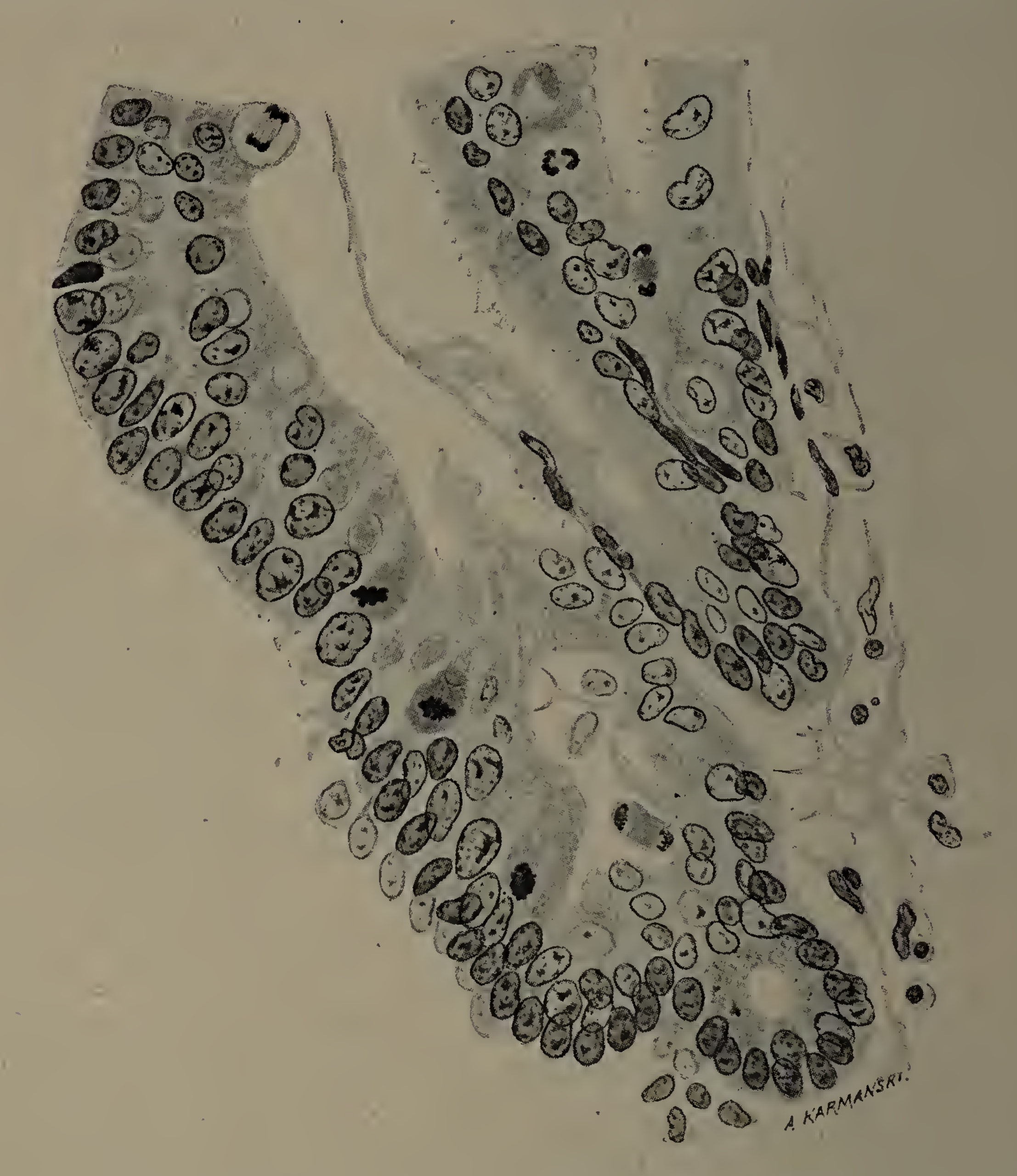


Fig. 9. — Hyperplasies épithéliales glandulaires dans l'adénome bilharzien du rectum. — Les bourgeonnements des culs-de-sac des glandes en tube ont donné naissance à d'innombrables épithéliums cylindriques à plateau. Nombreux noyaux épithéliaux en karyokinèse souvent désordonnée.

Grossissement 500/1.

l'hyperplasie générale des tissus fondamentaux (épithélium et squelette conjonctivo-vasculaire) soient, dans l'adénome, comparables aux processus hypernutritifs inséparables du cancer, la distinction histopathologique entre l'épithélioma et l'adénome demeure, en réalité, toujours formelle ; elle est irréductible.

Au sein de l'adénome vrai, tout demeure ordonné et, proportions gardées, représente, amplifiés, les caractères morphologiques généraux de l'organe atteint (fig. 8). Si quelque désordre existe dans l'harmonie architectonique de la production tumorale, la base même des superstructures élaborées n'a cédé en aucun point : *le revêtement épithélial tapisse*

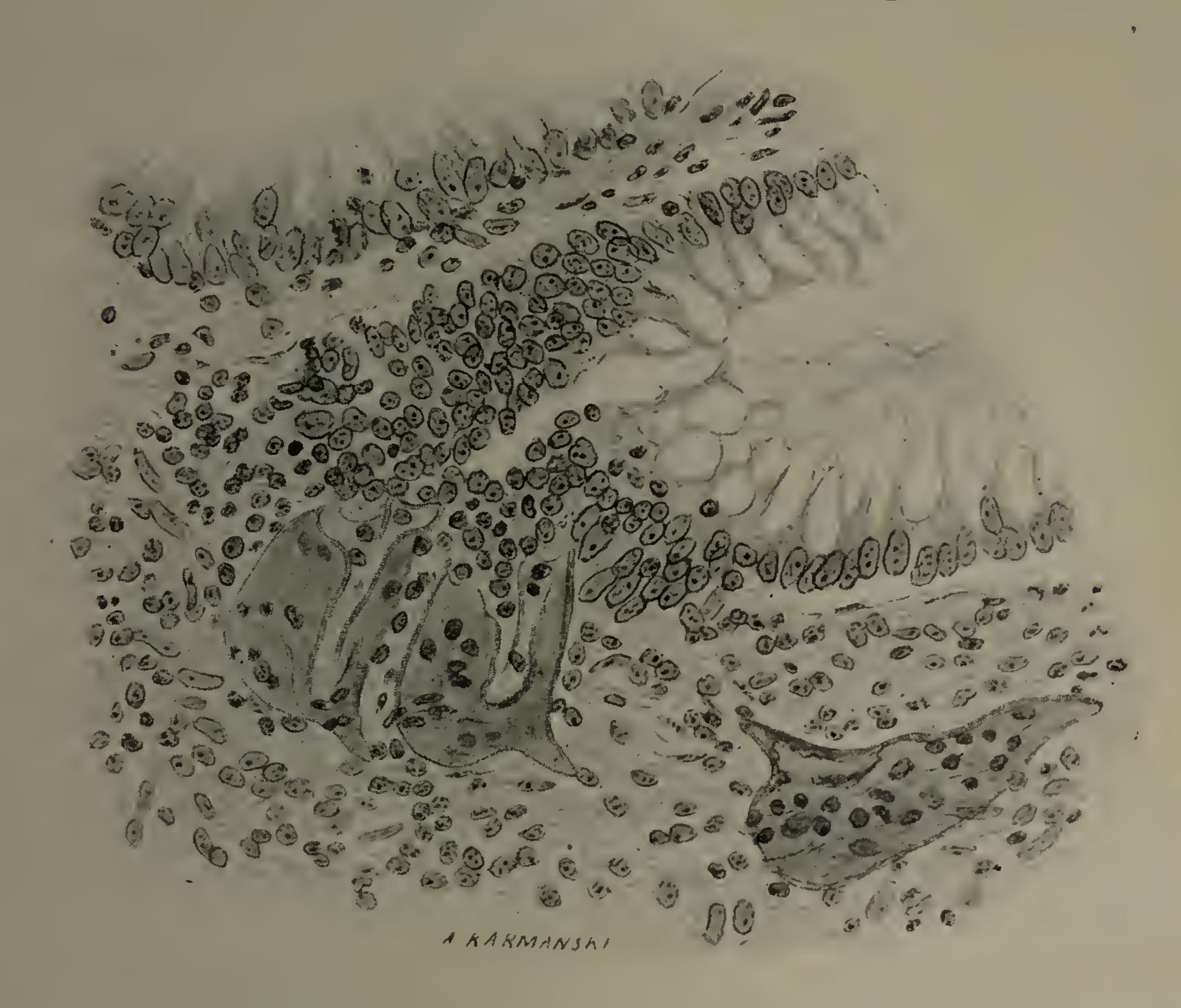


Fig. 10. — Déhiscence et évacuation des œufs de Bilharzia dans les glandes adénomateuses. — Les œufs, cause de l'hyperplasie adénomateuse des glandes, ont évacué dans celles-ci les embryons du parasite.

Grossissement 300/1.

partout l'assise connective, il ne la rompt nulle part. L'adénome constitue, en somme, le type extrême de l'hyperplasie glandulaire simple, et rentre dans le cadre des pures lésions inflammatoires. La surrénale en fournit très souvent la preuve (fig. 11).

Pour le cancer, au contraire, quelque minime qu'en soit le volume, quelque récente qu'en paraisse l'évolution, l'inverse est la règle. La désordination cellulaire s'y montre, dès le début, patente, et les « effractions épithéliales » ont déjà commencé leur œuvre, soit que la morphologie géné-

rale et le volume des cellules cancérisées se soient maintenues encore à peu près correctes, soit, ce qui est fort ordinaire, que les dimensions s'en soient exagérées (hypermorphisme), avec ou sans modifications de leur forme (méta-

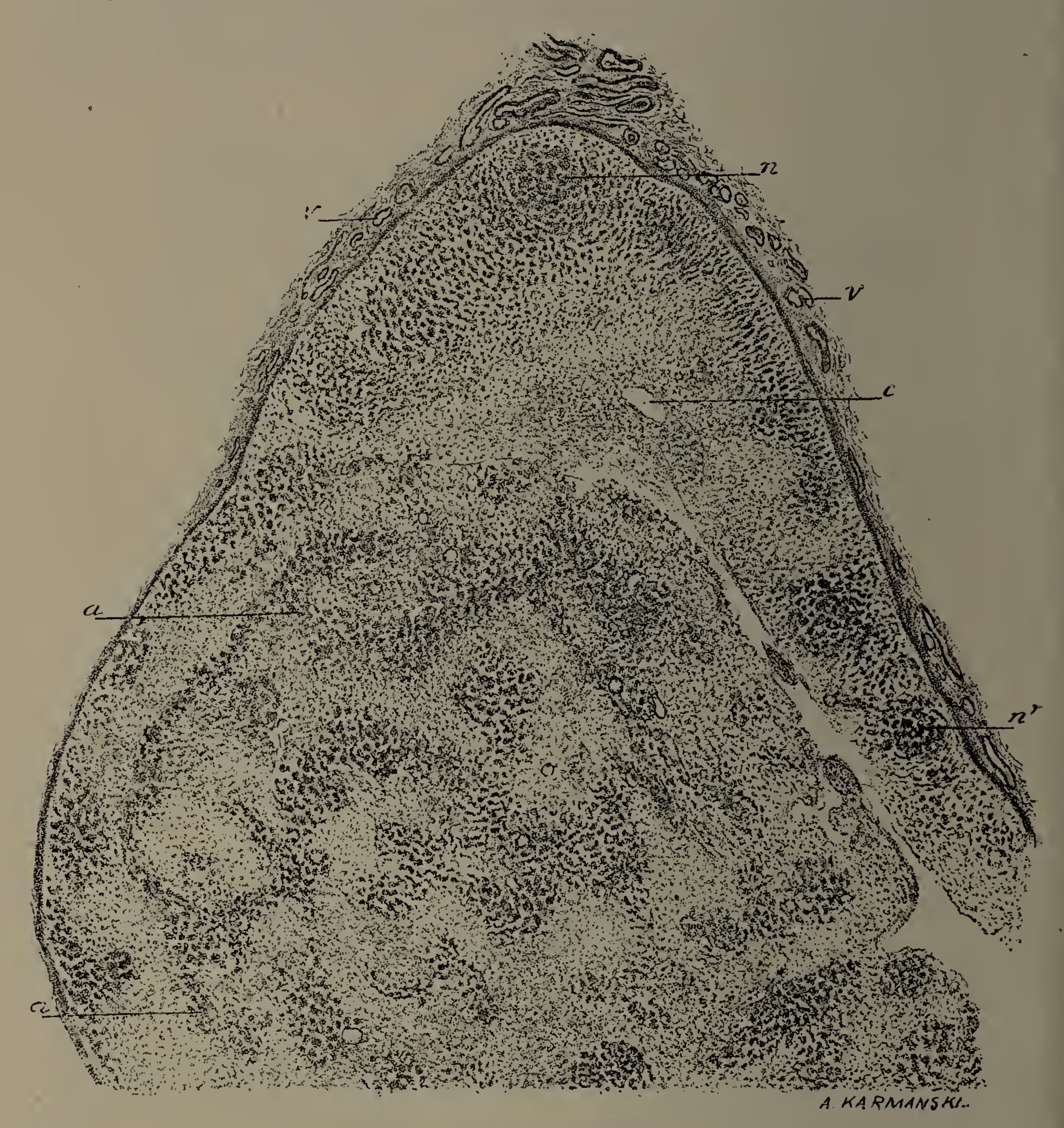


Fig. 11. — Surrénalite chronique avec adénome. — Le sommet de la coupe montre en n, n' plusieurs foyers de surrénalite nodulaire ; la base est occupée par un adénome né de la couche corticale, à gauche.

Grossissement 11/1.

morphisme). L''épithélium fondamental peut, par exemple, de cubique être devenu cylindrique, ou inversement. En résumé, que le type général de l'épithélium générateur du cancer soit ou conservé, ou dévié (métatypie), il possède toujours un caractère dominant opposable à l'adénome : ce n'est

pas tant la prolifération exubérante des cellules cancéreuses, c'est bien plutôt leur *vitalité désordonnée* surtout caractérisée par des déviations hyperkaryokinétiques et par des « métaplasies nucléaires ».

L'hypernutrition générale des tissus au sein desquels se développe la colonie cancéreuse, les hypertrophies élémen-

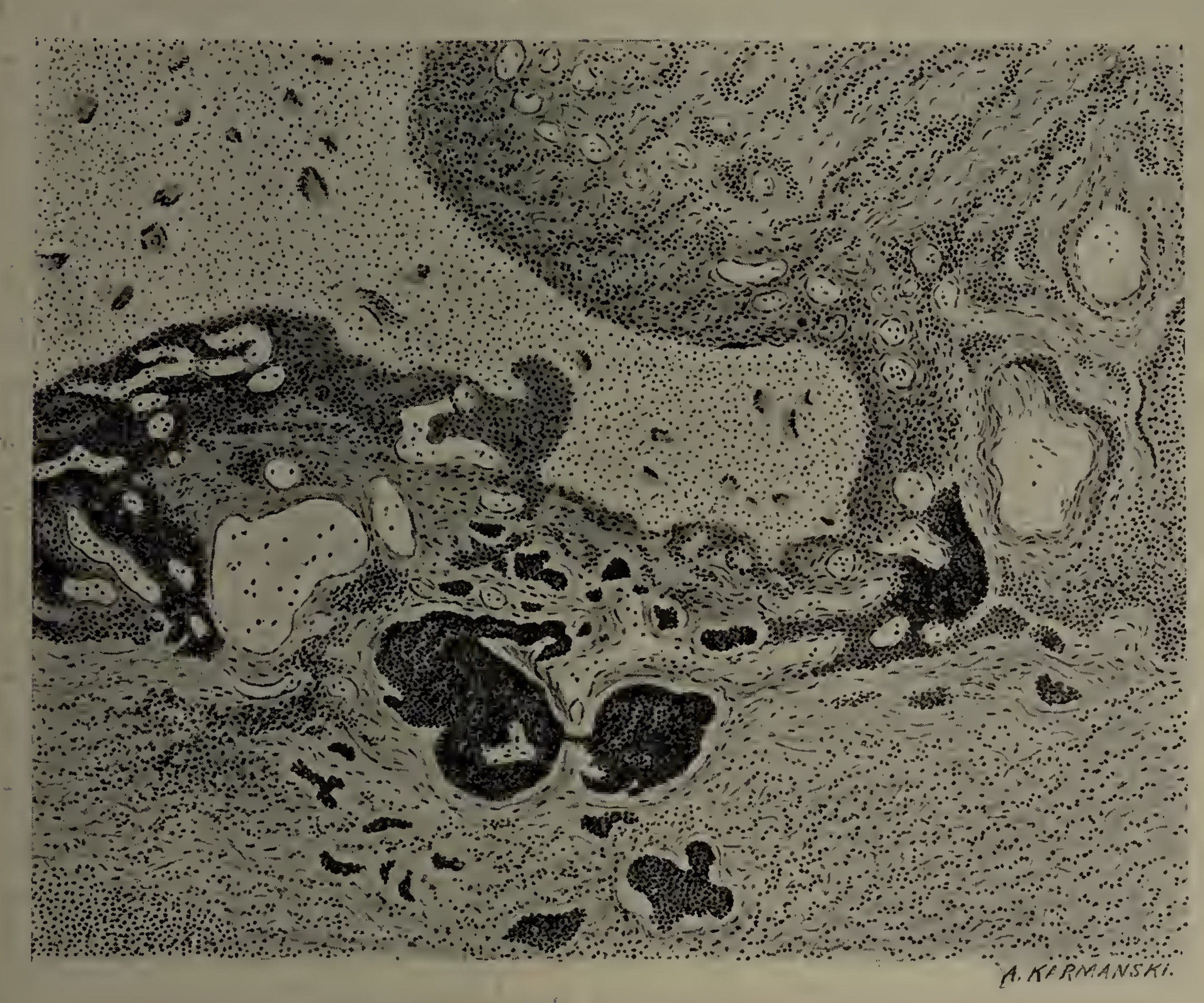


Fig. 12. — Cancer primitif d'une bronchiole. — Les parois de la bronchiole sont, en haut, enclavées au milieu d'un tissu de sclérose. Les colonies cancéreuses logées dans les parois de la bronche en bas, fusent à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques distendus et s'enfoncent, au bas de la figure, dans le parenchyme pulmonaire non sclérosé.

Grossissement 60/1.

taires, les hyperplasies cellulaires et interstitielles qui en découlent et représentent un des caractères les plus patents de la formation tumorale, n'ont pas la valeur histogénétique que nombre d'auteurs prétendent, aujourd'hui encore, leur attribuer. Il est plus conforme aux données de la pathologie générale de considérer les « élaborations para-cancéreuses » comme des manifestations réactionnelles, comme

une preuve de la défense de l'organisme contre un ennemi envahissant, non comme une partie intégrante du « processus cancérigène ».

Plus d'une fois, on verra les hyperplasies juxta-cancéreuses en question se réduire à quelques travées fibroïdes, très pauvres, à une sclérose péri-néoplasique discrète, suffisante tout au plus pour engainer le « foyer épithéliomateux ». Encore l'encapsulement du noyau cancéreux sera-t-il plus d'une fois imparfait, incomplet (cancer primitif de l'appendice, épithélioma primitif des bronches). Dans cet ordre de faits, on observera sur certains épithéliomas des bronches ou du poumon, par exemple, au début, les alvéoles encore intacts quant à leur paroi élastique et vasculaire, mais déjà remplis de cellules cancéreuses soit métatypiques, soit typiques et, dans ce dernier cas, rappelant d'une façon souvent fort exacte l'appareil glandulaire qui leur servit de matrice. L'envahissement des tissus par les colonies cancéreuses semble s'être produit trop vite pour leur permettre même une ébauche de résistance (fig. 12 et 13).

La localisation primitive du cancer, la disposition contexturale de l'organe qui lui a donné naissance (quand, par exemple, il s'agissait d'un conduit contractile, comme l'utérus, la vessie, l'œsophage, l'estomac ou l'intestin), peuvent faire intervenir dans les hyperplasies para-cancéreuses l'action seconde de causes mécaniques. L'obstacle opposé par la colonie épithéliomateuse au libre fonctionnement du canal oblige ce dernier à de vigoureuses et réitérées contractions musculaires et a pour conséquence une hypertrophie générale, réactionnelle, de l'ensemble des tissus situés en amont. Ces *hypertrophies para-cancéreuses*, auxquelles les muqueuses et leurs glandes prennent une part souvent des plus actives, n'ont rien de spécial au cancer; elles ne font que se surajouter à lui sans modifier son évolution, à moins de complications infectieuses secondaires.

En dernière analyse, l'ensemble des monstruosités formatives caractéristiques du cancer (qui se doublent, à n'en pas douter, de perturbations fonctionnelles dues aux toxines secrétées par lui) a pour corollaire un affaiblissement plus

ou moins rapide de la vitalité du « tissu cancéreux » lui-même. Bientôt envahi par diverses dégénérescences protoplasmiques et nucléaires, le carcinome tend à se désagréger. Il a vécu une vie suractive et ses parties centrales succom-

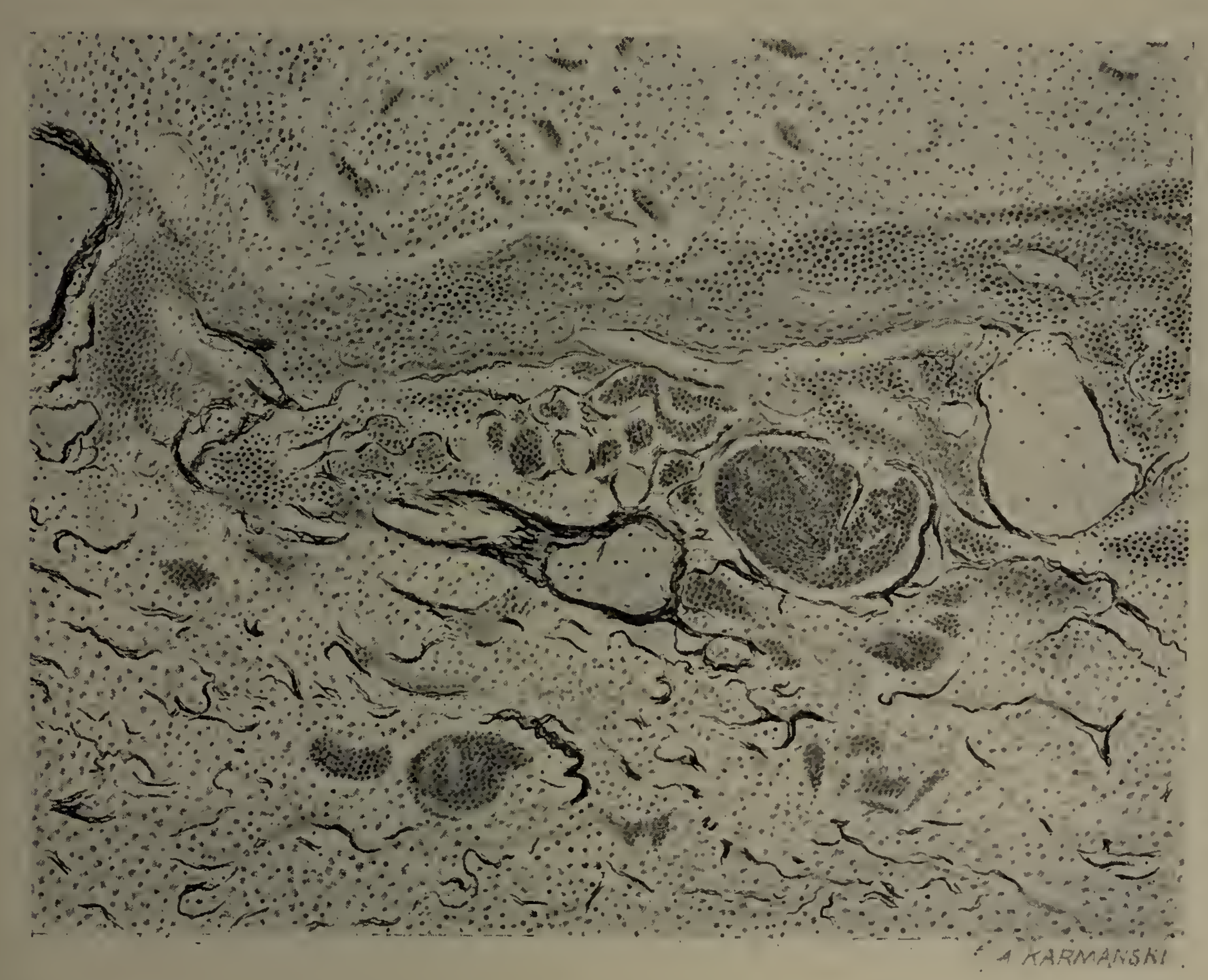


Fig. 13. — Cancer d'une bronche, encore au début. — Le squelette élastique, coloré à l'orcéine, met en valeur la topographie des lésions cancéreuses. La partie moyenne de la figure montre les colonies de cellules cancéreuses petites, tassées, logées à l'intérieur des lymphatiques interstitiels de la paroi bronchique. A droite, un gros lymphatique distendu a ses parois élastiques épaissies, bien apparentes. En bas, à gauche, quelques alvéoles pulmonaires peu irrités contiennent déjà des îlots de cellules cancéreuses mêlés aux éléments inflammatoires.

Grossissement 70/1.

bent à une sorte d'auto-intoxication. Inversement, la résistance de l'adénome aux causes désorganisatrices toxigènes est fort remarquable; elle peut, par comparaison, être opposée aux désintégrations nécrobiotiques, si souvent précoces, des tumeurs cancéreuses malignes.

II. — LES ORIGINES DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX

Les multiples problèmes soulevés par la question du cancer sont trop complexes et trop graves pour permettre de négliger le moindre document. A une seule condition, cependant : les données qui en découlent doivent s'appuyer sur une observation précise, aussi complète que possible, et avoir été colligées sans idée préconçue et, par conséquent, sujette à caution. A ce point de vue, la pathologie humaine offre à toute enquête pathogénique le champ le plus riche qui se puisse imaginer et la « moisson » des cancers y sera toujours fructueuse à qui voudra se donner la peine d'y travailler avec soin.

Un des sujets les plus exposés, de nos jours encore, à la controverse est celui qui s'efforce de rechercher les *origines* des cancers épithéliaux. Non, certes, que l'on puisse mettre en doute le *point de départ uniquement épithélial* de la tumeur cancéreuse: il s'agit là d'une loi de pathologie générale placée hors de contestation par l'unanimité des histopathologistes contemporains. Mais le *terrain* sur lequel le cancer va pousser, ou, pour mieux dire, la matrice qui vient d'engendrer le premier îlot cancéreux, qu'offre-t-elle de particulier ? Est-ce, simplement, au hasard, en un endroit banal, intact jusqu'alors et en état de fonctionnement physiologique parfait, qu'une quelconque des cellules épithéliales de l'organe va acquérir soudain, sans motif apparent, la puissance cancérigène? Tout au contraire, ne trouve-t-on pas, quand on a la bonne fortune d'assister au début d'un cancer, une marque révélatrice, certains signes précurseurs de la lésion ? Aucune manifestation matérielle prodromique appréciable ne permet-elle de déceler sur place, sinon le molimen pathogénique, au moins quelque « cause occasionnelle » de la transformation monstrueuse des épithéliums ?

Sans passer en revue les multiples théories pathogéniques du cancer, il me suffira de rappeler trois opinions dont le rôle fut intéressant dans l'histoire des idées doctrinales qui

se disputent la genèse du cancer. Chacune d'elles détient, en effet, je le crois, une part de la vérité et, loin de rivaliser avec les autres, devrait leur apporter l'appoint de ses faits positifs, afin d'étayer en commun, sur une base solide, une doctrine inattaquable de la NATURE du cancer épithélial.

I. *Cancer et malformations tératologiques.* — Au cours du développement du corps humain et sous l'influence de multiples causes morbigènes, dont une foule nous échappent encore, les grandes lois architectoniques qui président à la différenciation, à la forme et même à la mise en place de nos organes ne manquent pas de se laisser prendre maintes fois en défaut. Entre les malformations tératologiques excessives, mutilantes, et les vices de conformation à peine appréciables, même au microscope, un grand nombre de degrés intermédiaires existent à coup sûr, que les hasards des autopsies permettent souvent de signaler (pancréas surnuméraires ectopiés, glandes de Brunner aberrantes, diverticules congénitaux du tube digestif, polymastie, ectopies surrénales, malformations bronchiques, etc.) Plus d'une fois aussi, ce sera un fait pathologique qui viendra mettre en relief une inclusion fœtale latente, méconnue jusque-là. Le jour où, par exemple, un kyste épithélial annexé à la racine d'une dent cariée montre la preuve de l'existence de débris d'épithéliums paradentaires enfouis dans la profondeur du maxillaire, du même coup la pathogénie des cancers primitifs des maxillaires s'éclaire d'un jour lumineux. Les travaux les plus récents sur les tumeurs nées aux dépens de débris d'arcs branchiaux semés le long des segments cervico-facial et médiastino-thoracique du corps ont remis en valeur le rôle possible exercé, dans l'intimité de l'organisme, par des îlots d'éléments épithéliaux inutilisés pendant la formation du fœtus. Certains cancers primitifs, apparaissant à une époque plus ou moins avancée de la vie extra-utérine, semblant dériver d'inclusions fœtales latentes, devenues pathologiques.

Pour ma part, j'ai pu observer plusieurs fois le développement d'un épithélioma cylindrique d'un ovaire, l'autre

ovaire portant un tératome (kyste dermoïde). Cette coïncidence a été souvent signalée. La première de mes observations de cancer primitif de l'appendice vermiforme du cœcum a trait précisément à une malformation congénitale



Fig. 14. — Malformation congénitale de l'extrémité libre de l'appendice (adénome congénital), début de la métamorphose carcinomateuse des épithéliums glandulaires. — Les glandes adénomateuses occupent toute l'épaisseur de l'organe malformé; leurs épithéliums cylindriques, énormes, sont reconnaissables à leurs noyaux formés d'un faisceau de filaments chromatiniens parallèles. Quelques bourgeonnements de petites cellules cancéreuses apparaissent dans les espaces inter-glandulaires.

Grossissement 250/1.

de l'extrémité de l'organe ; il s'agit d'un adénome compliqué d'un carcinome diffus à petites cellules (fig. 14).

Il est difficile de considérer comme une simple coïncidence, purement fortuite, l'extrême fréquence de la cancérisation des malformations tumorales tératologiques, en particulier des inclusions fœtales de l'ovaire, du testicule et

des tumeurs congénitales de la région ano-coccygienne. Cette notion pathogénique nous servira bientôt. Nous pouvons affirmer que toute malformation congénitale, surtout quand elle se complique de quelque évolution tumorale (tératome), si minime paraisse-t-elle, offre une propension manifeste à la transformation cancéreuse. Cette règle, bien connue des chirurgiens, justifie l'ablation hâtive et large de toutes les tumeurs congénitales accessibles au bistouri.

II. *Cancer et lésions inflammatoires.* — Les rapports du cancer avec les lésions inflammatoires représentent ce qu'on pourrait appeler la place d'armes de la doctrine *parasitaire* du cancer. Pour les partisans de cette idée, tout cancer (ainsi d'ailleurs que toutes les tumeurs malignes d'origine conjonctive) est forcément de nature phlogogénique et il semble naturel qu'un foyer inflammatoire ancien, comme un ulcère chronique ou une cicatrice vicieuse, devienne le point de départ de l'infection spécifique cancéreuse. A cette notion théorique poussée à l'extrême, la doctrine adverse, qui dénie au cancer épithélial une origine microbienne, a trop souvent, de son côté, opposé des dénégations soit exagérées, soit fautives. D'innombrables observations publiées par des auteurs expérimentés et dignes de foi ont démontré, d'une façon indiscutable, que maintes formations cancéreuses se développent au niveau, pour ne pas dire aux dépens de lésions inflammatoires chroniques. De là à conclure à la *nature inflammatoire* de ces cancers, il y a loin cependant.

De nombreuses objections ont été faites à cette manière de voir. Je n'en signalerai que deux. Tout d'abord, on a opposé que le cancer, où qu'il apparaisse et quelle qu'en soit la variété histologique, détermine toujours autour de lui des réactions inflammatoires chroniques et même aiguës, parmi lesquelles grande sera souvent la difficulté de différencier la lésion « cause » des altérations « secondaires ». A quoi l'on peut répondre que le choix des observations demande une rigueur inflexible et que le microscope ne trompe guère quand il s'agit de caractériser, ici une cica-

trice vicieuse en train de se cancériser, là un cancer squirrheux en train de mutiler une muqueuse ou un organe.

En général aussi, le vieil ulcère chronique qui donne naissance à un épithélioma garde assez longtemps ses caractères propres qui ne rappellent guère ceux d'un cancer atrophique en voie d'ulcération. Au surplus, lorsque le cas est devenu douteux, mieux vaut, comme je l'ai fait maintes fois pour des ulcères calleux, suspects, de l'estomac, laisser au cancer le bénéfice des désordres inflammatoires constatés.

Une seconde objection, qui a une réelle valeur, a été opposée à l' « origine inflammatoire » du cancer, autrement dit au rôle joué comme « point d'appel » de l'épithélioma par des lésions chroniques inflammatoires, déjà anciennes. Dans un organisme, dit-on, qui a subi de toutes parts les à-coups de la vie, bien nombreuses se rencontrent les « séquelles inflammatoires » laissées au passage par les maladies infectieuses, les traumatismes et les différentes intoxications. On remarque aussi que ces « reliquats », ces cicatrices, qui ne font jamais défaut au bout d'un certain nombre d'années, sont d'une fréquence disproportionnée si on les compare à la rareté, fort grande en somme, des manifestations cancéreuses. Il est logique, assurément, de ne considérer que comme une cause « seconde », occasionnelle, l'ulcération ou la cicatrice sur laquelle se développe la monstruosité cancéreuse. Il serait, par réciproque, inadmissible de n'en tenir aucun compte. Tous les cliniciens ont observé des faits comparables à celui que j'ai pu suivre, jusqu'au bout, d'un épithélioma pavimenteux de l'anus formé, chez une femme âgée, exactement aux dépens d'une cicatrice consécutive à une très ancienne fistule tuberculeuse de la marge. Tous les anatomo-pathologistes possèdent des observations aussi démonstratives que mon cas d'épithélioma cylindrique de l'appendice développé au niveau d'une cicatrice d'appendicite oblitérante, et ayant bourgeonné à l'intérieur d'une dilatation kystique du moignon appendiculaire, jusqu'à en rompre l'extrémité libre pour, de là, aller semer ses masses colloïdes en pleine cavité péritonéale (fig. 15 et 16).

De même, j'ai pu apporter, à l'appui de la doctrine de

l'ulcéro-cancer gastro-duodénal, un cas remarquable d'ulcère simple de la région sus-vatérienne du duodénum envahi secondairement par un cancer squirrheux né sur le bord même de l'ulcération intestinale.

Ces faits démonstratifs, choisis avec soin parmi une foule d'autres observations moins complètes, m'ont paru contri-



Fig. 15. — Epithélioma cylindrique primitif de l'appendice. — Bourgeonnements papillomateux du cancer à la surface interne d'un kyste de l'extrémité libre de l'appendice oblitérée en amont par une cicatrice d'appendicite ulcéreuse.

Grossissement 45/1.

buer à établir, sur des bases solides, une première donnée pathogénique concernant le cancer et qui pourrait être formulée de la façon que voici : *Toute lésion matérielle, chronique, susceptible de disjoindre, par un procédé anatomo-pathologique quelconque, l'assise connective qui soutient et nourrit une couche épithéliale favorise, par là même, les effractions cancéreuses de ces épithéliomas.*

Cette notion, qu'il m'est permis de considérer comme fon-

damentale, s'appuie sur des documents indiscutables; elle satisfait l'esprit, s'adapte à un grand nombre de faits publiés et permet de pousser plus loin une enquête qui pourra être aussi fouilllée que possible, en demeurant méthodique.

La série d'observations qui va suivre m'a paru capable



Fig. 16. — Perforation de l'extrémité libre de l'appendice par le cancer. — Le néoplasme s'avance, de droite à gauche, à la surface du péritoine qu'il recouvre d'une muqueuse néo-formée et bourgeonnante; les masses adipeuses sont en dégénérescence colloïde à la surface externe de l'appendice. Grossissement 18/1.

de renforcer encore cette première donnée, acquise sans conteste aux débats.

III. *Cancer et syphilis.* — Il n'y a guère plus de quarante ans que l'attention des anatomo-pathologistes fut attirée sur

les rapports que le cancer affecte avec la syphilis. On peut même dire que cette question date surtout du jour où la *leucoplasie buccale* fut rattachée par les cliniciens aux lésions para-syphilitiques; et cette notion, capitale, n'est pas encore entrée sans conteste dans le domaine de la pathologie générale.

L'observation journalière des chirurgiens démontre de plus en plus la redoutable prédilection du cancer pour les muqueuses atteintes de leucoplasie. Qu'il s'agisse de la bouche, de la vulve, du vagin, du col utérin, ou encore de la vessie, de l'uretère, du bassinet, on peut dire que la leucoplasie y fait trop souvent le lit du cancer.

Or, si j'en juge d'après l'étude microscopique des nombreux cas de leucoplasie vulvaire, linguale et génienne qu'il m'a été donné d'examiner, la leucoplasie réalise de la façon la plus remarquable les conditions pathogéniques signalées plus haut au sujet de la dislocation du stratum germinativum et des assises connectives d'une muqueuse (fig. 17). Partout où les strates épithéliales pavimenteuses de la muqueuse entrent en état de « cutisation », donnant ainsi formation, à leur surface, à des couches plus ou moins épaisses de cellules dont le protoplasma se charge, en proportions variables, de grains d'éléidine et constitue un *stratum granulosum* anormal, l'état du derme correspondant est constamment et d'une façon fort sensible altéré : non seulement les saillies du corps papillaire s'y montrent déformées, affaissées, parfois même méconnaissables, mais encore le derme entier et l'hypoderme sont irrités et plus ou moins sclérosés; cette sclérose atrophique, fondamentale en l'espèce, se caractérise (du moins dans tous les faits soumis à mon étude) par une disparition absolue, ou presque complète, du squelette élastique fondamental. Cette atrophie élastique est surtout apparente dans l'épaisseur des corps papillaires enclavés au milieu des placards de « sclérose leucoplasique ». Or, on sait que partout où le tréponème pâle passe en labourant profondément les tissus, quels qu'ils soient, il laisse des traces ineffaçables de ses effractions. Les désordres qu'il occasionne portent ainsi le sceau de leur générateur. Qu'ils soient

aigus, c'est-à-dire nodulaires et formateurs de follicules miliaires gommeux, ou qu'ils soient déjà éteints et n'aient plus que des îlots de sclérose atrophique pour témoins de leurs méfaits anciens, la règle est immuable : le squelette élastique de la région est fragmenté, disloqué, en un mot annihilé. La syphilis a cet avantage sur la tuberculose, cet autre ennemi du tissu élastique, que son parasite et ses toxines n'ont pas besoin de recourir à la caséification destructive pour effectuer leurs déformations cicatricielles « anélastiques » : une simple inflammation nodulaire subaiguë, peu ou pas conglomérée, suffit au tréponème : il sait détruire, en quelques semaines, les stratifications élastiques les plus résistantes, comme celles des parois artériel-

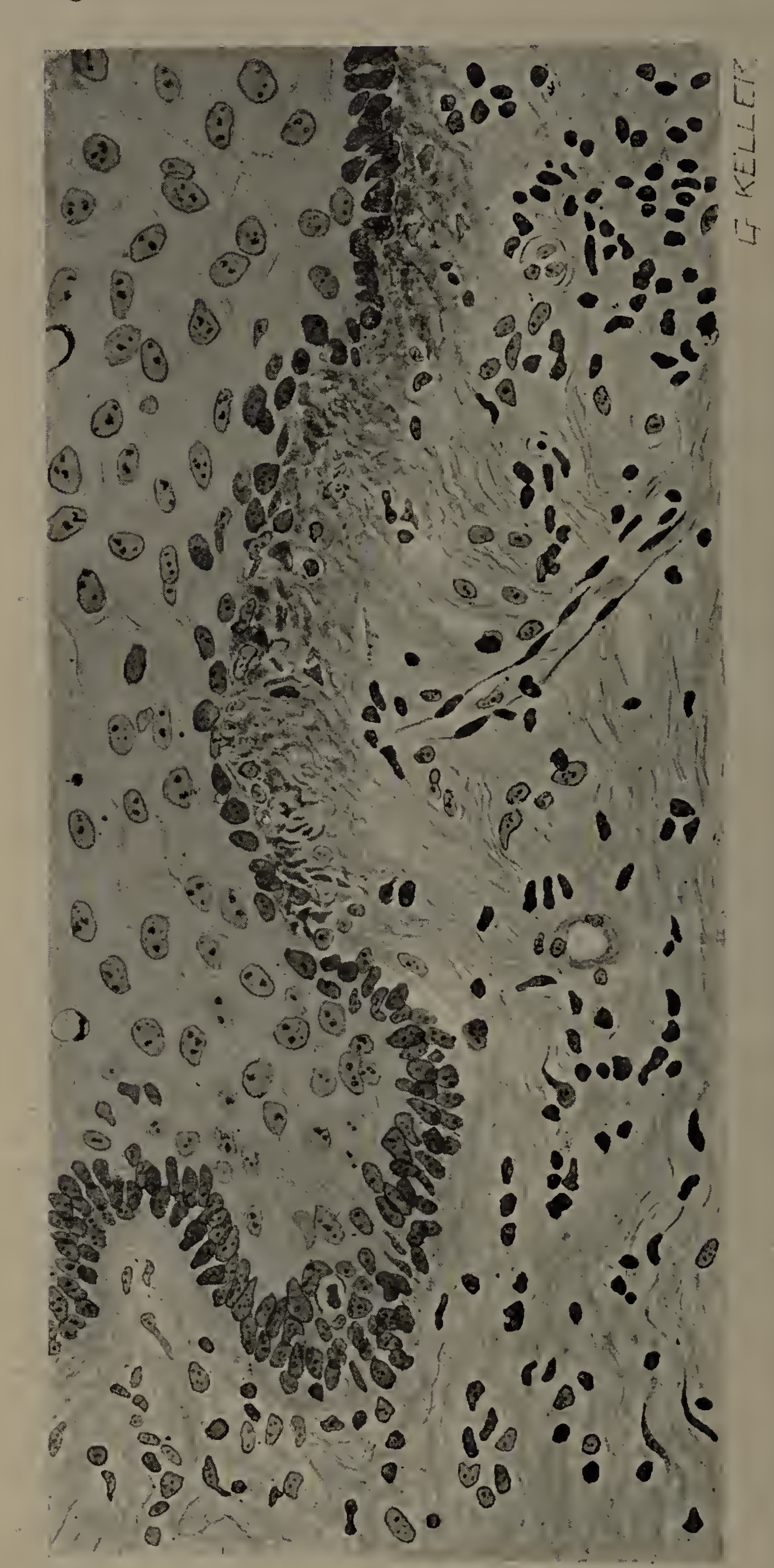


Fig. 17. — Glossite syphilitique secondaire. — Ilot de nécrose fibrinoïde du stratum germinativum ; désintégration corticale de la portion correspondante du derme. (La surface de la muqueuse commençait à être en voie de leucoplasie.)

Grossissement 330/1.

les. L'ectasie anévrysmatique de l'aorte en est la preuve journalière. La leucoplasie linguale, dont l'histologie pathologique démontre, à mon sens, l'origine nettement syphilitique, s'accompagne souvent, d'ailleurs, de cicatrices vicieuses de la langue. Celles-ci représentent comme le reliquat des glossites muqueuses secondaires aussi bien que des syphilomes conglomérés sous-muqueux et inter-musculaires, dont la clinique s'efforce de différencier les degrés et les variétés.

Quand on considère combien les déformations tourmentées, souvent érosives de la muqueuse linguale avec ses anfractuosités, exposent les épithéliums de revêtement mal façonnés, encore plus mal nourris, à tous les aléas de la vie active imposée à la langue, dans un milieu aussi mal entretenu au point de vue hygiénique que l'est la cavité buccale, on ne s'étonne point de voir l'épithélioma venir se surajouter fréquemment aux lésions résiduaires de la glossite syphilitique. On accepte sans difficulté aucune le rôle pathogénique complémentaire joué par le tabac et par l'alcool et l'on comprend mieux ainsi la moindre fréquence des cancers de la langue chez la femme que chez l'homme.

Les « cancers leucoplasiques de la bouche », ces épithéliomas greffés sur une cicatrice syphilitique accessible à la vue et au palper, établissent déjà un important chapitre à l'actif de la syphilis dans le déterminisme des monstruosités formatives épithéliales.

Il y a plus encore. *Les différentes variétés du cancer épithélial manifestent une prédilection marquée pour la totalité d'un organisme taré par une syphilis plus ou moins ancienne.* Les observations recueillies dans ce sens et complétées par une autopsie méthodique aussi détaillée que possible ne laissent aucun doute à cet égard. C'est à ce genre de démonstration que j'ai résolu de m'en tenir, laissant volontairement de côté les faits seulement cliniques, incomplets et suspects par cela même.

Le bilan de mes observations est assez suggestif pour, je ne dis pas entraîner la conviction, mais au moins solliciter les méditations des observateurs à l'abri d'opinions préconçues. Le tableau suivant en résume les lignes générales.

TABLEAU

CANCERS DÉVELOPPÉS CHEZ DES SYPHILITIQUES
(avec autopsies complètes).

OBSERVATIONS.	SEXE.	AGE.	SIÈGE et VARIÉTÉ du cancer.	LÉSIONS IMPUTABLES à la syphilis.	REMARQUES.
415 (B)	H.	60	Cancer de l'estomac généralisé au canal thoracique.	Varices lymphatiques du grêle. Perforation du voile du palais. Sténose du larynx.	L'endolymphite oblitérante des chylifères relève le plus souvent de la syphilis et coïncide toujours avec une néphrite chronique atrophique.
330 (B)	H.	58	Cancer primitif des glandes de Brunner (duodénum).	Néphrite chronique amyloïde.	
526 (B)	H.	61	Cancer (début) du testicule, carcinome à petites cellules.	Néphrite chronique. Anévrisme du cœur. Varices lymphatiques du grêle. Atrophie partielle du cerveau avec symphyse.	Embolie cancéreuse au niveau de l'épicarde.
453 (B)	F.	74	Cancer d'une bronchiole (enclavée dans îlot de sclérose pulmonaire).	Gommes syphilitiques du foie. Nodules gommeux du poumon.	
450 (B)	H.	58	Carcinome de l'estomac.	Énorme infarctus du cœur. Double coronarite oblitérante. Bronchectasies.	Aortite chronique.
944 (B)	F.	65	Epithélioma cylindrique de l'appendice vermiforme du cœcum.	Anévrysme du cœur par coronarite oblitérante. Néphrite chronique. Adénome de la surrénale.	Une nécrose adipeuse aigüe du pancréas semble avoir causé la mort rapide.
12 (S. A.)	F.	66	Cancer du côlon transverse.		Syphilis maritale contractée à l'âge de 18 ans.

Qu'en conclure? sinon que la syphilis, par ses agents éminemment perturbateurs inoculés dans le chancre induré, n'apporte pas seulement dans l'intimité de l'organisme ses inflammations nodulaires spécifiques et ses dystrophies toxi-infectieuses secondaires si connues, mais cause en outre une foule de désordres matériels minimes « séquelles » mal étudiées encore, soit parce que les procédés d'enquête ont été insuffisants, soit à cause d'enquêtes histologiques trop peu patientes.

De ce dernier desideratum il me sera permis de donner une preuve toute personnelle. Le jour, où à l'autopsie d'un vieux syphilitique succombant à une néphrite chronique ancienne, je trouvai, à la surface de la muqueuse de l'intestin grêle, un certain nombre de taches blanc jaunâtres, « beurre frais », qui me révélèrent, au microscope, l'existance de « varices lymphatiques de la muqueuse intestinale », je me rappelai avoir vu, jadis, en de fréquentes occasions, ces lésions que j'avais laissées passer sans les interroger. Il se trouve cependant que ces îlots « d'endolymphite oblitérante » ont une importance de premier ordre au point de vue de la pathologie générale de la syphilis viscérale, car la lésion en question relève du tréponème, je crois du moins l'avoir démontré.

On a le droit d'accepter la conclusion suivante : *La coïncidence du cancer et de la syphilis invétérée n'est nullement fortuite*. Sur un terrain spécifique ancien, les « points faibles » dans les muqueuses et dans les glandes épithéliales abondent : le tréponème a du y occasionner, comme on le voit faire sur les tissus appréciables à la vue, maints effondrements, maintes dislocations d'assises connectives et préparer, de la sorte, la voie aux évolutions monstrueuses des épithéliums de revêtement et des cellules glandulaires.

Ainsi comprises, les « séquelles » de la syphilis viscérale prennent un rang de choix dans la série des conditions pathogéniques générales favorables à la métamorphose cancéreuse des épithéliums.

Enfin, on pourrait, sans forcer la valeur des données précédentes, accorder à l'*hérédo-syphilis* ce qui revient de droit

à la *syphilis acquise* et réclamer, pour le produit taré d'un générateur avarié, les mêmes défectuosités organiques, les mêmes « points faibles, » en vertu de tout ce qu'on sait pouvoir attribuer chez l'enfant hérédo-syphilitique aux méfaits du tréponème et de ses toxines. L'hérédo-syphilis est, trop fréquemment, la cause patente, reconnue, de *malformations congénitales*, pour qu'il ne soit pas logique de lui fixer un rôle pathogénique de premier ordre dans l'innombrable série des formations tumorales constatées chez les descendants des syphilitiques. Par ce côté encore, nous touchons à l'angoissant problème de l'*hérédité cancéreuse*, dont les inconnues paraîtront peut-être moins difficiles à aborder dans les pages suivantes, après avoir recherché la *nature* intime du cancer.

III. — NATURE DU CANCER

De tous les problèmes que la Pathologie générale s'efforce encore aujourd'hui de résoudre, il n'en est peut-être pas de plus ardu ni qui ait été plus travaillé que celui de la « *nature du cancer épithélial* ».

Les enquêtes qui se poursuivent en tous pays mettent aux prises deux écoles rivales, deux « doctrines » qui se veulent considérer comme inconciliables : celle du « *parasitisme microbien* » et celle de la « *monstruosité hyperplasiante* » des épithéliums cancéreux qu'on pourrait dénommer, par opposition à la première, la doctrine de « l'auto-parasitisme épithélial ».

Les partisans de la *nature microbienne* du cancer espèrent arriver à découvrir, incorporés à l'épithélium tumoral, des êtres vivants, parasites actuellement indéterminés, qui, agissant par un procédé de symbiose plus ou moins durable de concert avec la cellule cancérisée, lui inoculeraient toutes les qualités morbigènes suffisantes et nécessaires à la production du « mal cancéreux ».

Les défenseurs du *parasitisme épithélial* se contentent de reconnaître à la cellule cancéreuse une vitalité exubérante et désordonnée avec, en plus, des aptitudes anormales,

anarchistes, au sens précis du terme. et *spécifiques*. Un « microbe pathogène du cancer » ne leur paraît ni nécessaire, ni suffisant pour expliquer l'anatomie pathologique et l'évolution générale des épithéliomas et des carcinomes. Au reste, un parasite fût-il démontré jouir de la vie endo-cellulaire la plus évidente dans l'épithélium cancéreux, il ne saurait être, somme toute, qu'un « agent accessoire » : sa présence ne résoudrait en aucune façon l'ensemble des desiderata dont l'expérience anatomo-pathologique ne peut pas ne pas demander compte à la doctrine qui prétendra avoir découvert la *nature* intime du cancer.

Parmi ces desiderata, auxquels toute théorie du cancer est tenue de satisfaire sous peine d'être taxée d'insuffisance, sinon d'erreur, j'en ai maintes fois fait valoir quatre, des plus importants. Je les résumerai en peu de mots :

I. Procédés anarchiques des épithéliums cancérisés.

II. Sélection spécifique de la métamorphose cancéreuse.

III. Puissance organogénique des éléments cancéreux.

IV. Hérédite de la faculté cancérigène (les cancers héréditaires).

I. *Procédés anarchiques des épithéliums cancéreux.* — Ce caractère spécifique de la cellule cancéreuse est, nous l'avons vu, à la fois si formel et si précis qu'il pourrait, au besoin, suffire, à lui seul, pour déterminer le cancer. La théorie pathogénique qui pourra, expérimentalement, réaliser ce phénomène, à volonté, approchera fort de la vérité. C'est ce qu'ont bien compris les expérimentateurs qui, comme M. Doyen, ayant isolé un germe pathogène trouvé dans les tumeurs et l'ayant pu cultiver, s'efforcent, en l'inoculant aux animaux, de reproduire l'ensemble des lésions cancéreuses.

En effet, la base même de la théorie parasitaire du cancer doit, de toute nécessité, s'appuyer sur ce grand caractère pathognomonique : l'*effraction de son assise connective par la cellule épithéliale devenant cancéreuse*. Les inoculations de masses cancéreuses, en séries, d'un animal à d'autres de la même espèce et leurs greffes indéfiniment positives ne sauraient suffire à spécifier la nature intime du cancer ; elles

démontrent, tout au plus, sa vitalité extraordinaire et sa multiplication prolongée.

Les défenseurs de l'origine microbienne et par conséquent *inflammatoire* du cancer, en tête desquels il faut placer M. Doyen avec son « micrococcus neoformans », expliquent par l'énergie dévastatrice des éléments pathogènes endocellulaires la dislocation des barrières anatomo-physiologiques imposées aux épithéliums. La cellule épithéliale, armée de son microbe cancérigène, se mobiliserait, brisant tous les obstacles et, phagocytant les éléments qui l'entourent bien plus qu'elle n'est phagocytée par eux, poursuivrait dans l'intimité des tissus, sans que rien puisse arrêter sa marche, les désorganisations et les destructions d'ordre toxique et mécanique coutumières au cancer envahissant.

A cette théorie doctrinale qui fait du cancer une simple *inflammation microbienne,* accidentellement spécifique puisque le micrococcus neoformans (microbe à coup sûr pathogène et créateur de réactions inflammatoires) peut, selon les circonstances, produire n'importe laquelle des tumeurs d'origine conjonctive aussi bien que d'origine épithéliale, j'ai opposé les raisons suivantes, encore victorieuses, selon moi, à l'heure où j'écris ces lignes.

Ayant pu, grâce à l'obligeance grande de M. Doyen, examiner avec soin un nombre considérable de ses préparations, choisies parmi celles jugées par lui les plus décisives, j'ai passé en revue les très intéressantes lésions expérimentales obtenues à l'aide du micrococcus sur le rat et la souris. Or, si j'ai été des premiers à reconnaître publiquement que ce germe pathogène détermine, sur ces deux variétés de rongeurs, des lésions inflammatoires aussi nettes, d'ailleurs, que complexes, il m'est impossible d'accepter comme démontrée l'affirmation de l'auteur d'avoir *créé sûrement une tumeur cancéreuse.*

Toutes les altérations imputables au micrococcus que j'ai étudiées ainsi, en dehors de la moindre idée préconçue, correspondent, sans exception aucune, à des procédés inflammatoires *simples.* Une seule concession, que je me suis fait un devoir d'accorder à l'expérimentateur consommé

autant qu'infatigable qu'est M. Doyen, est l'*adénome bronchique expérimental*. Sur un certain nombre de poumons, en effet, altérés profondément par le micrococcus, on observe le développement, à l'intérieur de la cavité d'une bronche, de bourgeonnements d'épithéliums cylindriques exubérants; mais là s'arrête la prolifération cellulaire et rien n'y rappelle les *effractions connectives pariétales indispensables à la formation d'un cancer*.

Au surplus, l'adénome vrai, lésion inflammatoire hyperplasique dont les causes sont fort diverses, diffère profondément de l'épithélioma. Il se contente d'être, pour le cancer, un point d'appel, souvent même, je l'accorde, un terrain singulièrement privilégié. Mais entre les inflammations épithéliales qui remplissent une cavité bronchique et le vrai cancer de la bronche, il y a un abîme profond; les expériences réitérées de M. Doyen ne l'ont pas, que je sache, encore comblé. J'en ai pu conclure qu'actuellement, la *preuve de la nature microbienne du cancer n'était pas donnée*.

La puissance anarchique du cancer est autrement manifeste, sitôt son début, et autrement irrésistible apparaît sa force d'effraction. Peu d'exemples m'ont paru aussi typiques, aussi démonstratifs que ceux, publiés par moi, d'épithélioma cylindrique du côlon au début, dans lesquels il me fut facile d'observer la transformation néoplasique des glandes de Lieberkühn et de suivre l'ensemble des phénomènes consécutifs (fig. 18 et 19).

Tout d'un coup, l'épithélium glandulaire acquiert ses caractères spécifiquement tumoraux. Au contact même de la dernière cellule épithéliale cylindrique du revêtement intestinal encore intacte et bien reconnaissable à son protoplasma peu grenu, mucigène, recouvert d'un plateau finement strié, et encochée, à son pôle opposé, par un noyau ovoïde bien coloré, on différencie sur-le-champ la première cellule cancéreuse.

L'épithélium tumoral y revêt, semble-t-il, d'un premier jet, tous ses caractères anormaux. S'il s'agit bien encore d'un épithélium cylindrique, il apparaît déjà métamorphosé : plus haut, moins régulier, plus vigoureusement charpenté,

le protoplasma se dessine plus grenu, plus colorable, chargé d'une façon moins régulière de mucine, et presque toujours dépourvu de plateau strié. Le noyau, volumineux, est gorgé de filaments chromatiniens avides de colorants basiques; les figures karyocinétiques s'y montrent nombreuses, tracées dans les sens les plus différents, à la volée, pourrait-on dire.



Fig. 18. — Cancer primitif du gros intestin. — Début de l'épithélioma cylindrique par le goulot d'une glande de Lieberkühn. A gauche, une glande en tube normale quant à son calibre; à droite, la glande en voie de métamorphose cancéreuse. Élargissement énorme de la cavité glandulaire, bourgeonnements pariétaux de ces épithéliums cancérisés.

Grossissement 110/1.

Voilà pour les éléments cellulaires. Quant à la glande, elle est plus caractéristique encore, si possible. Le canal qui succède au revêtement épithélial de la muqueuse intestinale est élargi, plus long, déjà onduleux, plus végétant qu'au cours de n'importe lequel des états inflammatoires susceptibles de solliciter d'une manière énergique l'hyperfonctionnement et l'hypernutrition de la muqueuse (fig. 18). La cavité de la glande se montre béante, baignée de liquide; ses parois latérales apparaissent déformées, avec son cul-de-sac terminal indéfiniment allongé. Toute la paroi de la glande est en voie de métamorphose épithéliomateuse : elle se frange, sitôt le goulot franchi, de replis tortueux, bourgeonnants,

qui sont comme autant de colonies de grosses cellules cylindriques tassées, se chevauchant les unes les autres et toutes, sans exception, marquées déjà du sceau tumoral. Ces replis néoplasiques ne se contentent pas de faire saillie dans la



Fig. 19. — Épithélioma cylindrique du gros intestin. — La métamorphose cancéreuse des épithéliums du goulot de la glande montre leurs caractères différentiels, évidents si on compare ces éléments altérés avec la bordure épithéliale de la muqueuse encore normale, à droite de la figure.

Grossissement 300/1.

cavité glandulaire ectasiée : ils repoussent en même temps à l'extérieur de la glande le tissu conjonctivo-vasculaire du chorion de la muqueuse, refoulant par là même l'assise connective de la glande et y encastrant autant de néo-culs-de-sac envahissants, en continuité permanente avec la glande épithéliomateuse, leur génératrice (fig. 19).

Chacun de ces nouveaux tubes glandulaires ainsi bossués semble infester sans la moindre difficulté les mailles du derme voisin, lui-même hyperplasié. La *muscularis mucosæ*, qui ne se laisse jamais pénétrer par une glande de Lieberkühn au cours d'aucune maladie autre que le cancer, s'ouvre ici sans effort devant les bourgeonnements cylindroïdes de la glande épithéliomateuse. Aucune trace d'une inflammation préparante ne s'y peut déceler comme ayant agi *avant* l'effraction. Les méandres des espaces et des canaux lymphatiques se trouvent, de la sorte, livrés, sans la moindre trace appréciable de résistance, sans réaction, aux colonies cancéreuses qui s'y enfoncent à l'envi.

Sitôt l'effraction commencée, le drame morbide se trouve en principe, terminé. Le reste ne sera plus qu'une question de détails, d'évolution rapide ou lente, de réactions subinflammatoires des tissus, de sclérose para-cancéreuse, d'infections secondaires associées, etc.

La première effraction effectuée par le premier boyau épithélial caractérise, d'une manière absolue, l'action spécifique du cancer.

II. — *Sélection spécifique de la métamorphose cancéreuse.* L'unanimité des travaux d'anatomie pathologique ayant trait aux différentes formes du cancer reconnaissent et décrivent la façon véritablement spécifique avec laquelle le « mal cancéreux », ayant fait choix de la variété de cellules épithéliales aux dépens de laquelle il va se développer, s'y fixe et y épuise, pour ainsi parler, sa puissance néoplasique. Lorsque l'organe en voie de métamorphose cancéreuse possède plusieurs sortes d'épithéliums ou de multiples glandes épithéliales, comme la peau, la langue, l'estomac, le duodénum, l'ampoule de Vater, etc., le cancer, quelque nombreux, quelque distants qu'en soient les foyers originels, se cantonnera d'ordinaire indéfiniment aux éléments par lui choisis, à moins qu'il ne s'agisse d'une tumeur d'origine tératologique. Le reste des cellules qui entrent dans la structure de l'organe, aussi bien les cellules d'ordre connectif que les différents épithéliums, souffriront

de tous les désordres inhérents au voisinage du cancer (hypertrophie, hyperplasie, atrophie, nécrobiose) mais à titre égal et dans les mêmes conditions dystrophiques, sans se trouver condamnées, à aucun moment, à une transformation cancéreuse secondaire. J'en ai publié quelques beaux exemples.

La muqueuse intestinale, nous l'avons vu, peut être envahie secondairement par des colonies cancéreuses erratiques qui, greffées d'abord à la surface du péritoine viscéral, s'avancent par progression rétrograde le long des voies lymphatiques pariétales jusqu'à la *muscularis mucosæ* à travers laquelle elles font effraction de dehors en dedans, en sens inverse du cancer primitif de l'intestin. Dans ce cas, les fusées cancéreuses interstitielles qui s'enfoncent jusqu'à infiltrer le chorion de la muqueuse la détruisent sans jamais y déterminer, par contamination de voisinage, la métamorphose cancéreuse d'un seul épithélium des glandes de Lieberkühn disloquées par les bourgeons néoplasiques (fig. 5).

La même évolution est de règle dans les cancers primitifs de l'ampoule de Vater, lorsque l'épithélioma, qu'il soit cholédocien ou wirsungien d'origine, progresse (fig. 20) dans l'épaisseur de l'autre canal satellite, qu'il écrase, et gagne la muqueuse intestinale en disséquant sur son passage les nombreuses variétés de glandes qu'il rencontre : il les détruit toutes, les atrophie et n'en cancérise aucune.

Le cas le plus caractéristique de sélection spécifique dans la métamorphose cancéreuse m'a été fourni par un cancer primitif des glandes de Brunner du duodénum, recueilli par moi à l'autopsie d'un syphilitique succombant à des crises d'urémie intestinale causée par une néphrite chronique atrophique.

Il s'agissait d'un cancer naissant, brunnérien pur, encore circonscrit à un certain nombre de lobules glandulaires sous-muqueux. Sur mes coupes (fig. 21), on assiste à la transformation des lobules salivaires en vastes cavités irrégulièrement tapissées par une couche unique de cellules épithéliomateuses cylindriques.

J'ai pu montrer les cellules glandulaires brunnériennes, si caractéristiques, perdant peu à peu leur spécificité physiologique et acquérant, sur place, la spécificité cancéreuse. D'épithéliums petits, cubiques, à protoplasma clair et granuleux, elles deviennent de grandes et hautes cellules cylindriques, vigoureusement aptes aux colorations proto-



Fig. 20. — Cancer de l'ampoule de Vater (variété wirsungienne). — Le canal de Wirsung, cancéreux et oblitéré (représenté par un cercle petit, clair, au haut de la partie moyenne de la préparation), a semé autour de lui ses colonies épithéliomateuses et gagné les parois du canal cholédoque (incisé et formant, en haut, une encoche profonde). Le reste de l'intestin est normal. Les glandes du cholédoque, en particulier, sont indemnes.

Grossissement 12/1

plasmiques et nucléaires et prennent de plus en plus l'apparence d'épithéliums excrétoires mucigènes.

A mesure que les épithéliums sécrétoires brunnériens se métamorphosent de la sorte, leurs acini se distendent, s'élargissent. Les cloisons inter-acineuses se déforment, s'effondrent en grand nombre et cèdent la place aux replis d'épithélioma cylindrique qui leur succèdent. Les cloisons

qui correspondaient à la gangue conjonctivo-vasculaire péri-lobulaire s'épaississent et forment la limite (non encore ou à peine envahie) d'autant de « lobules cancéreux » enclavés dans la sous-muqueuse, exactement aux lieu et place

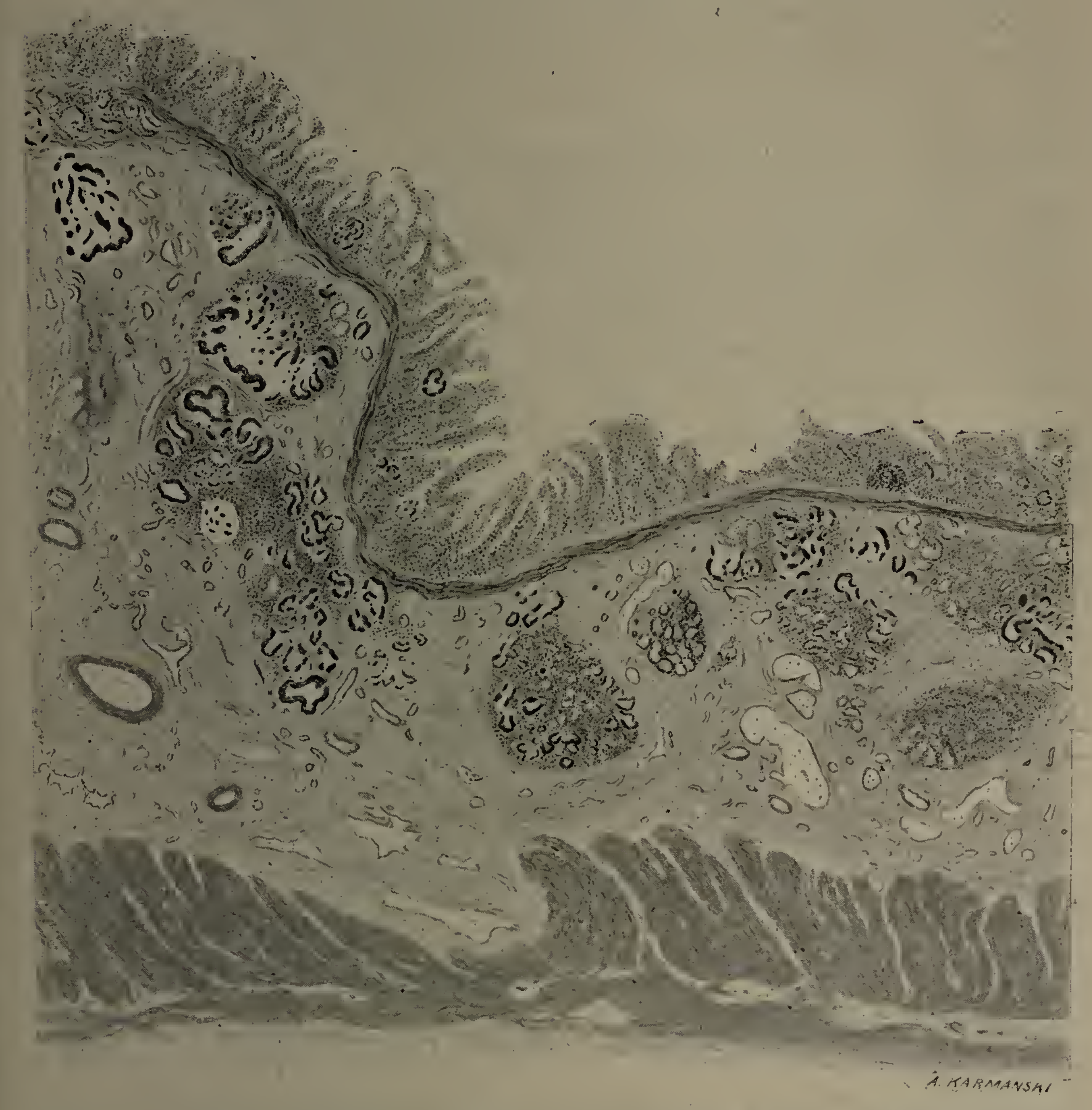


Fig. 21. — Cancer primitif des glandes de Brunner (début). — Muqueuse duodénale atteinte d'un épithélioma cylindrique au début et développé aux dépens des glandes de Brunner. Les îlots glandulaires montrent un certain nombre de leurs acini en train de se métamorphoser en vastes cavités tapissées par des épithéliums cylindriques richement nucléés. A gauche, l'effondrement des cellules est déjà avancé.

Grossissement 20/1.

des anciennes glandes de Brunner. Les canaux excréteurs de ces lobules cancéreux traversent la muqueuse intacte et s'ouvrent à sa surface non sans s'être, au préalable, dilatés et tapissés d'une couche unique de hautes cellules cylin-

driques, elles aussi en voie de métamorphose cancéreuse. Aucune des glandes de Lieberkühn qui bourrent, à ce niveau, le chorion de la muqueuse duodénale n'offre la moindre trace d'une altération néoplasique quelconque.

L'intérêt de ce cas curieux s'accroît encore de ce fait qu'au centre de la région en voie de transformation cancéreuse, une ulcération nécrosique aiguë (érosion dite hémorrhagique) s'était produite récemment, aggravant, par ses désordres inflammatoires, les perturbations nutritives de la muqueuse duodénale.

Cette loi de la « sélection spécifique du cancer épithélial » demeure constante ; elle sert d'une façon fort utile dans les cas où plusieurs foyers cancéreux se sont développés à la surface d'organes ou d'appareils munis de plusieurs variétés d'épithéliums. Les « cancers multiples » du tube digestif en fournissent la preuve démonstrative ; ils permettent de différencier, par exemple, les greffes secondaires, implantées à la surface d'une muqueuse, d'avec des foyers primitifs, successifs ou simultanés. Il m'a été donné d'en observer plusieurs exemples remarquables.

III. *Puissance organogénique des éléments cancéreux.* — Au cours de sa marche envahissante, pendant la vigoureuse progression de ses colonies dans l'intimité de l'organisme, tant par ses bourgeonnements centrifuges et continus hors du foyer primordial, que par ses embolies carcinomateuses vasculaires ou séreuses, le cancer sait encore produire, selon les cas, plus et mieux que des multiplications épithéliales désordonnées et exubérantes : il lui arrive d'instaurer, à une distance quelconque de l'organe auquel il doit naissance, des élaborations épithéliales plus compliquées ; il parvient à créer même, de toutes pièces, des *organes* sinon parfaits, du moins assez caractérisés pour permettre à la pathologie générale de considérer le cancer comme doué de la *puissance organogénique*. Insuffisant à la vérité et incapable de réaliser un ensemble d'organes parfaits, ce pouvoir d'élaboration ne constitue guère que des *organoïdes* incomplets :

ici à l'intérieur d'alvéoles pulmonaires cancérisés, il forme des glandes thyroïdes (fig. 22), défectueuses; là, en pleine séreuse péritonéale, il trace des muqueuses mal ordonnées. Il n'en révèle pas moins l'existence, dans l'intime substance des cellules cancéreuses, d'une force immanente, congénitale, indestructible, qui les amène à se grouper suivant un

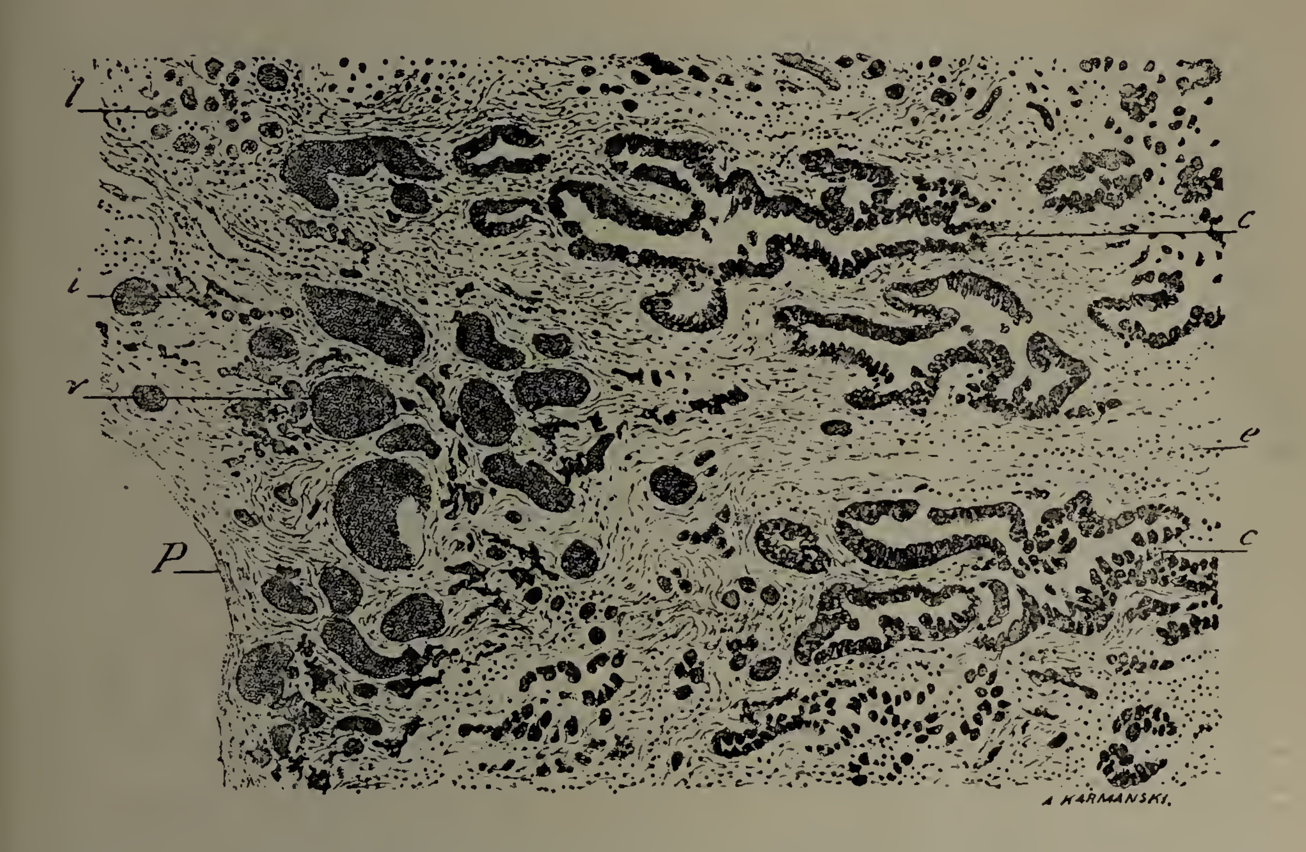


Fig. 22. — Cancer de la glande thyroïde généralisé au poumon. — Au milieu de la sclérose pulmonaire, quelques alvéoles se montrent béants, tapissés par une couche régulière de cellules cancéreuses leur donnant l'aspect de glandes incluses dans le poumon.

Grossissement 65/1.

ordre préétabli, où qu'elles se trouvent logées, et les fait s'efforcer à la composition d'organes. Il est difficile d'accepter que la seule présence de microbes inclus dans le protoplasma ou dans la substance nucléaire soit susceptible d'attribuer à l'épithélium cancérisé une aptitude anatomo-physiologique aussi élevée, aussi anormale.

Quoiqu'il en soit, c'est cette puissance élaboratrice qui, dans l'épithélioma du tube digestif, par exemple, parsème de culs-de-sac glandulaires tapissés d'épithéliums cylindriques typiques les espaces et vaisseaux lymphatiques ou sanguins, les nerfs (fig. 23), les mailles de l'épiploon, la surface du péritoine et tâche de les ordonner jusque dans

les noyaux cancéreux secondaires développés au milieu de viscères plus éloignés, comme le foie, le poumon, le rein ou même l'encéphale.

Une de mes observations de cancer primitif de l'appendice vermiforme du cœcum m'a paru des plus extraordinaires à ce point de vue (fig. 15 et 16). L'appendice avait



Fig. 23. — Epithélioma cylindrique de l'estomac. — Colonies néo-glandulaires à l'intérieur d'un nerf. — Les bourgeonnements épithéliomateux ont disséqué les couches musculeuses de l'estomac et créé, autour d'eux, une réaction scléreuse abondante. Un nerf, vers la partie moyenne de la figure à gauche, est envahi par une végétation cancéreuse qui s'y est creusé une grande cavité néo-glandulaire tapissée par une couche unique d'épithéliums cylindriques.

Grossissement 70/1.

été oblitéré à la suite d'une appendicite ulcéreuse et son extrémité libre était devenue kystique. Dans cette « cavité close », quelques éléments épithéliaux ou quelques glandes avaient subsisté qui devinrent le point de départ d'un épithélioma cylindrique envahissant. Le néoplasme arriva à tapisser partout la cavité appendiculaire d'une *muqueuse de nouvelle formation, entièrement cancéreuse*; celle-ci, non contente de multiplier ses innombrables replis épithélio-

mateux greffés sur un tissu conjonctivo-vasculaire exubérant, rompit l'extrémité de l'appendice et vint s'étaler à la surface même du péritoine appendiculaire (fig. 16), s'y développant sans entrave, à l'infini, et l'inondant de ses produits mucoïdes. Pour compléter l'intérêt de ce cas chirurgical, j'ajouterai que la malade, trois ans après l'ablation de ce cancer qui avait bourré de ses masses colloïdes l'excavation pelvienne, jouissait encore d'une excellente santé.

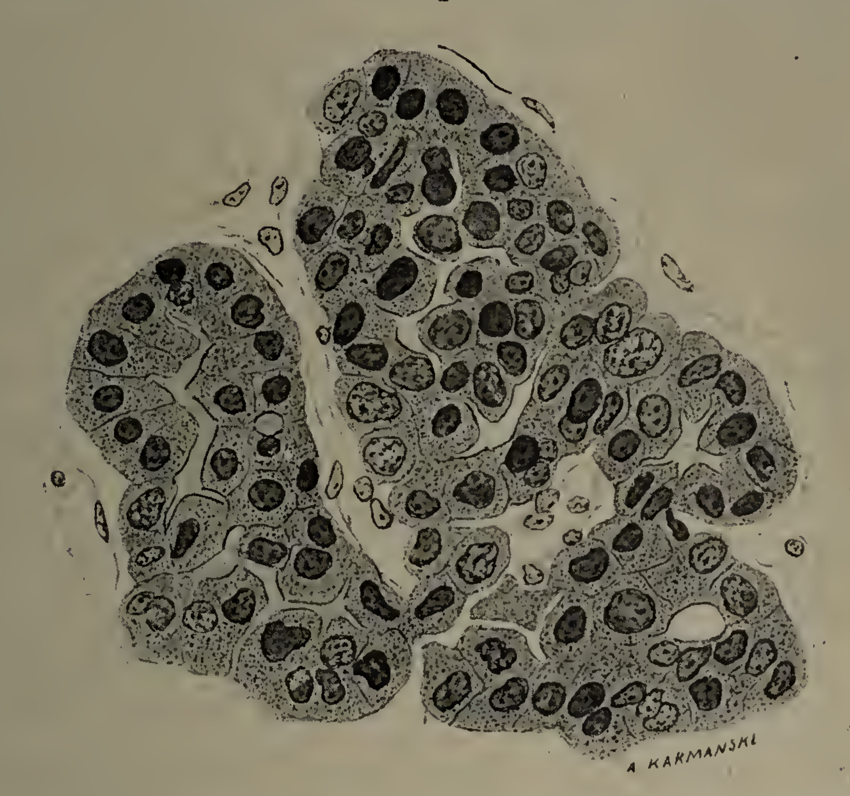


Fig. 24. — Végétations intra-portales d'un adéno-cancer du foie. — Les cellules cancéreuses ont créé, au milieu du sang, *dans la veine-porte*, des trabécules hépatiques tumorales (hépatome) complètes ; elles se groupent autour de néo-capillicules biliaires intra-trabéculaires, irréguliers, déformés par place, mais caractéristiques de par leur canal axial, ses diverticules ou pointes intercimentaires et ses carrefours anastomotiques.

Grossissement 400/1.

Que dire aussi de ces faits, bien connus aujourd'hui et à proprement parler classiques, d'adéno-carcinomes primitifs du foie, hépatomes malins, au cours desquels les bourgeonnements intra-portaux de la tumeur reproduisent, à distance et en plein milieu sanguin, les trabécules formatives de glandes hépatiques? néoformées, cancéreuses certes, elles possèdent, pour un certain nombre d'entre elles au moins, leur capillicule biliaire intra-trabéculaire complet, avec son canal axial, ses diverticules inter-cimentaires et ses carrefours anastomotiques (fig. 24). La trabécule hépatique représentant, à l'état normal, l'organe fondamental typique de la glande hépatique, il est difficile de trouver aussi puissamment réalisée que dans ces cas la force organogénique des cellules cancéreuses.

IV. *Hérédité de la faculté cancérigène* (*cancer héréditaire*). — S'il est une donnée bien établie, c'est la notion commune et populaire de l'hérédité du cancer. Des milliers d'observations familiales le démontrent d'une façon si formelle que la théorie pathogénique du cancer se trouve obligée de compter avec cette « vérité » pathogénique. Le cancer héréditaire est établi sur des faits autrement probants que la soi-disant « contagion » spontanée chez l'homme, et que les soi-disant « épidémies » de foyers, de maisons, de villages ou de villes. La fréquence est extrême des cas où l'on voit la « maladie cancéreuse » se développer sur un individu dont le père ou la mère ont succombé (ou succomberont) à une tumeur maligne, souvent localisée sur le même organe. C'est là monnaie courante en clinique hospitalière. Tous les médecins ont pu suivre le cancer dans certaines familles véritablement vouées au néoplasme. J'en ai rapporté une observation des plus typiques.

Dans ce cas, l'aïeule succomba au *cancer utérin* après avoir engendré 7 enfants, 4 fils et 3 filles. Un de ses fils meurt de *cancer du testicule;* deux de ses filles meurent, l'une d'un *cancer de l'anus*, l'autre d'un *cancer de l'ovaire*, celle-ci après avoir donné naissance à deux fils, dont l'un devait succomber à un *cancer de la prostate.* La troisième fille, septième membre de cette génération d'enfants de cancéreux, a 4 enfants, dont une fille est enlevée à 45 ans par un *cancer de l'utérus.* Il m'a paru impossible de mettre sur le compte du pur hasard une telle série d'au moins *cinq cancers génito-pelviens* sévissant sur la même famille.

A moins de forcer singulièrement les barrières imposées à une idée doctrinale qui s'appuie sur les données positives de l'expérimentation et veut demeurer scientifique, comment faire entrer dans la théorie microbienne du cancer cette « hérédité de la faculté cancérigène » ? Pour ma part, j'avoue ne pas bien concevoir l'odyssée du « micrococcus » parmi les révolutions formatives de la vie embryonnaire.

Ici, la théorie du microbe est obligée d'accepter un « terrain » favorable à ses cultures endo-cellulaires; elle ne peut que subir les lois, si obscures soient-elles, de l'hé-

UNE OBSERVATION D'HÉRÉDITÉ CANCÉREUSE

Aïeule, morte de CANCER UTÉRIN, a 7 enfants :

A *fils.* — CANCER TESTICULE. — 9 enfants (perdus de vue).

B *fils.* — Apoplexie cérébrale. — Mort sans enfants.

C *fils.* — Mort de pneumonie. — Un fils vivant. — 4 enfants, dont 2 jumeaux morts tuberculeux.

D *fils.* — Mort pneumonie. — Un fils D′. — 4 enfants vivants.

E *fille.* — CANCER ANUS. — Morte sans enfants.

F *fille.* — Morte à 82 ans de vieillesse. — 4 enfants.

- 2 fils.
  - Dont un mort en bas âge.
  - Mort de néphrite syphilitique. — Un fils vivant.
- 2 filles.
  - F′ Morte puerpérale. — 2 enfants vivants.
  - F″ Morte de CANCER UTÉRIN — 2 fils vivants. — Dont un a 2 enfants.

G *fille.* — CANCER OVAIRE. — 2 fils.

- G′ Mort de CANCER PROSTATE.
- G″ Fils mort de pneumonie.

Remarque. — Sur cette famille, dont 30 membres furent connus, on compte, à ce jour, *quinze morts* dont *cinq par affection cancéreuse,* soit le tiers des décès. La première génération ayant donné (l'aïeule) un cancer, la seconde génération en produisit trois (A, E et G), et la troisième génération, non encore éteinte, en a déjà fourni deux (F″ et G′).

rédité et, si possible, en tirer profit. Par suite, la doctrine parasitaire du cancer se reconnaît frappée d'insuffisance. En matière de doctrine, insuffisance et erreur se valent. Par conséquent, la théorie microbienne du cancer ne satisfait point à tous les *desiderata* de la Pathologie générale.

IV. — CONCLUSIONS

Par la série des recherches qui précèdent, on arrive

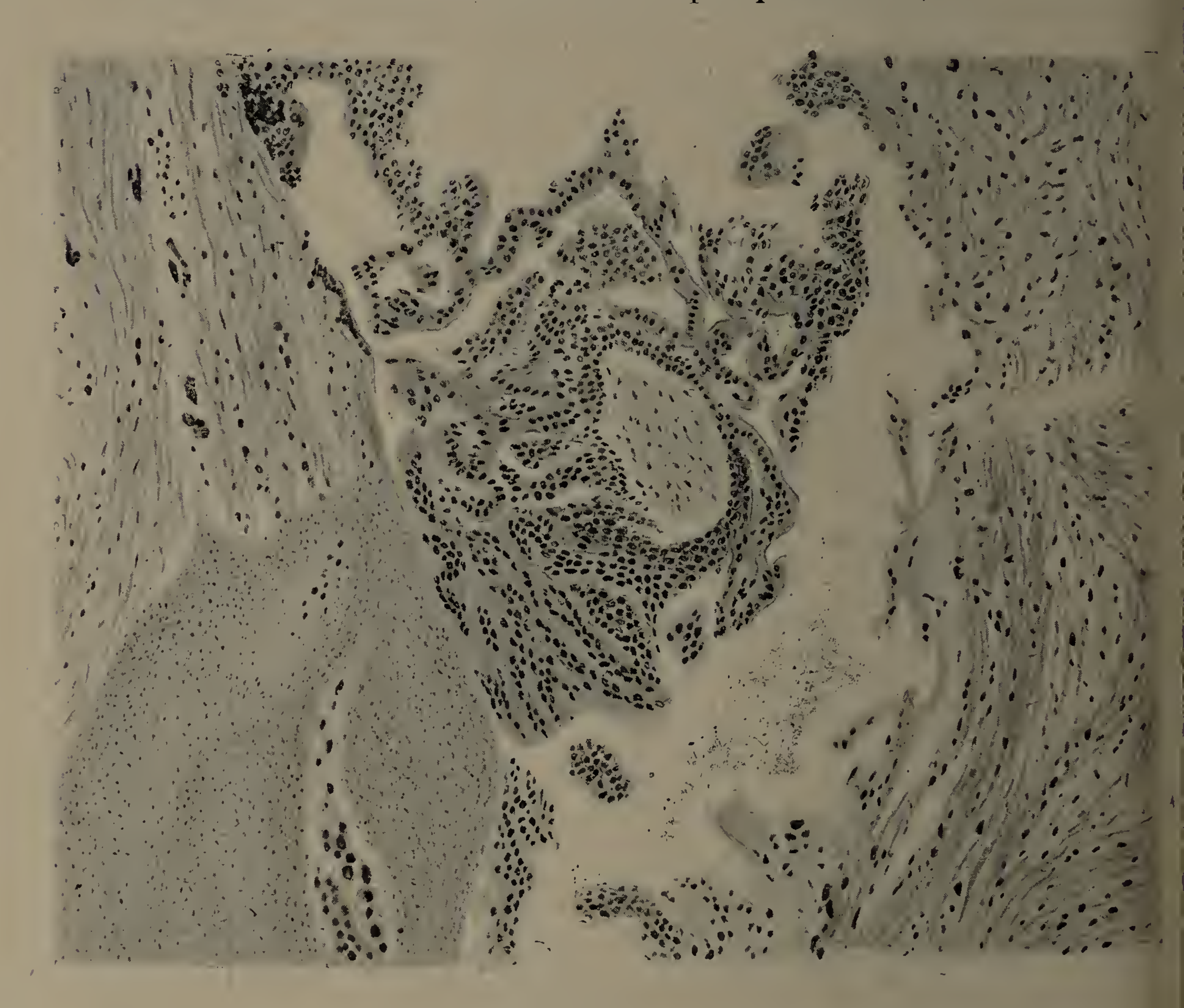


Fig. 25. — Carcinome plasmodial (déciduome malin). — Un large sinus utérin contient une villosité placentaire en voie de transformation carcinomateuse. On distingue les cellules de Langhans petites, claires, et les masses plasmodiales denses, polynucléées. Une de ces lames de plasmode, en haut, à gauche, s'incruste à la surface du muscle utérin et enfonce dans les espaces inter-musculaires une pointe gorgée de noyaux. Le reste du tissu utérin est parsemé de nombreuses cellules plasmodiales carcinomateuses.

Grossissement 100/1

d'une manière pour ainsi dire inévitable à une conception du cancer plus large que celle de la doctrine microbienne,

moins précise peut-être, mais plus rapprochée de la vérité; puisqu'elle répond à tous les aléas du vaste problème de la *nature* intime du cancer.

L'épithélium me paraît n'avoir nul besoin d'un parasite, inclus ou satellite, pour devenir cancéreux. Il trouve en lui-même cette force anarchique, *spécifique* en ce sens qu'aucune autre maladie connue n'est capable de la lui apporter. Ainsi bouleversé dans sa vie normale, extra-connective, l'épithélium cancérisé devient son propre parasite. Telle est la doctrine du *parasitime épithélial spécifique*. Mes études passées et mes recherches récentes m'y ont rattaché, sans réserve, et j'en ai pu donner naguère encore les raisons.

A cette doctrine d'une métamorphose subversive, qui accorde aux cellules épithéliomateuses proliférées la faculté d'aller vivre dans les arcanes les plus reculés du « milieu intérieur » et de s'y multiplier à l'infini, il ne manque rien, pas même les données fondamentales de l'embryologie normale. Dès les premiers temps de la grossesse, en effet, une fois que l'œuf humain fécondé par le spermatozoïde a pu greffer sur la muqueuse utérine ses villosités et y a institué la symbiose temporaire du nouvel être (qui sera le type parfait d'un parasite vivant aux dépens de l'organisme maternel), un phénomène vital, cellulaire au premier chef, a lieu. Le revêtement plasmodial des villosités placentaires envoie dans l'épaisseur de la caduque et, de là, dans les couches du tissu conjonctivo-vasculaire inter-musculaire de l'utérus, des éléments cellulaires, « cellules plasmodiales » destinées à y subsister normalement, un temps indéterminé.

Cette « infestation » normale, physiologique, des parois de l'utérus gravide par des îlots du syncitium individualisés sous forme de cellules multinucléées, inaptes aux divisions mitosiques, joue un rôle certain dans l'évolution de la grossesse. Elle en constitue même l'un des plus obscurs problèmes; d'autant mieux que, dans certaines circonstances assez mal déterminées, nombre de ces cellules plasmodiales s'embolisent dans le torrent circulatoire maternel et vont essaimer dans le reste de l'organisme.

Ce phénomène constitue un exemple saisissant de *parasi-*

tisme épithélial normal. Toutes ces « effractions » plasmodiales physiologiques trouvent, dans le cancer, leur équivalent pathologique.

Il y a mieux encore ; il arrive assez fréquemment qu'à

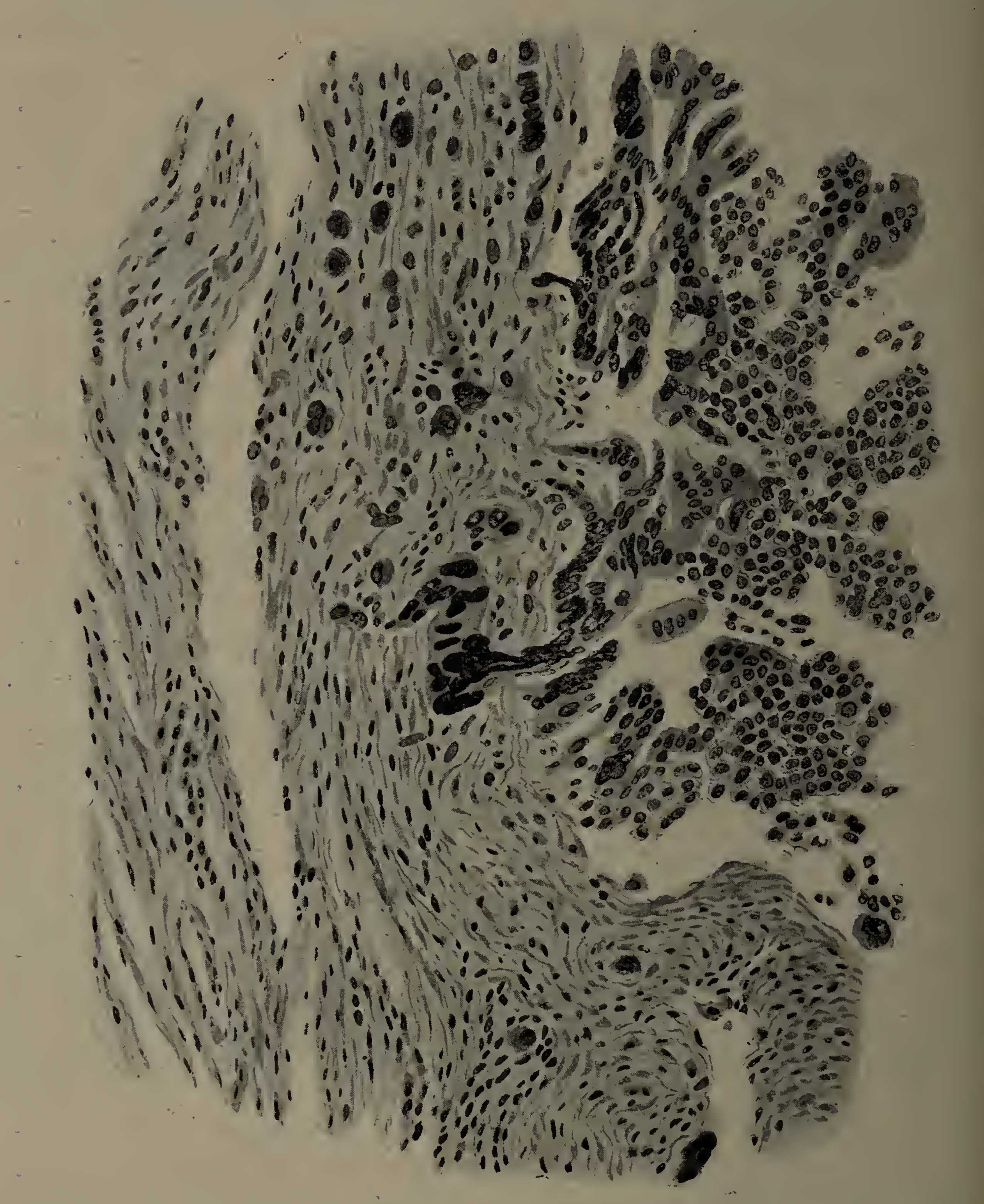


Fig. 26. — Carcinome plasmodial. — Les masses plasmodiales, mêlées aux cellules de Langhans, dans une cavité vasculaire ont enfoncé leurs prolongements dans les espaces inter-musculaires, à gauche de la figure. Les épithéliums plasmodiaux carcinomateux s'infiltrent dans tous les sens et gagnent les fentes vasculaires.

Grossissement 150/1

la suite de perturbations profondes dans la grossesse, la

« greffe placentaire » persiste d'une manière anormale ou subit une modification d'ordre pathologique telle, qu'un néoplasme, un « placentome », se développe à l'intérieur de l'utérus. Parmi les diverses tumeurs qui en peuvent résulter,



Fig. 27. — Infiltration sous-épithéliale de cellules plasmodiales cancérisées. — Au niveau d'un cul-de-sac de la muqueuse utérine, plusieurs cellules plasmodiales cancéreuses sont venues se mettre en contact direct avec la rangée d'épithéliums cylindriques, normaux malgré ce voisinage. Les grosses cellules plasmodiales évoluent individuellement, avançant par mouvements amiboïdes et pliant leur forme aux accidents du terrain.

Grossissement 250/1

il en existe précisément une, bien étudiée aujourd'hui, le « plasmodiome malin » ou *carcinome plasmodial*, naguère encore décrit sous le nom de « déciduome malin. » Cette lésion, constituant la transformation pathologique, la métamorphose cancéreuse du parasitisme plasmodial normal, représente le type le plus parfait d'un carcinome épithélial (fig. 25, 26, 27, 28 et 29).

Les caractères de ce « cancer plasmodial » sont aussi spécifiques que formels. Je les rappelle en quelques mots.

Enclavées dans les cavités veineuses qui sillonnent les couches musculeuses de l'utérus, les villosités du placenta y font proliférer d'une façon monstrueuse leur revêtement épithélial : cellules de Langhans d'une part, masses plasmodiales de l'autre, chacune pour leur compte, bourrent la cavité sanguine, flottant à l'aise au milieu des globules sanguins et des caillots fibrino-leucocytaires. Sur les coupes heureuses (fig. 25), on assiste au début de l'invasion du tissu conjonctif par les cellules plasmodiales. On voit le plasmode encore informe, gorgé de noyaux, faire effraction à travers l'endothélium vasculaire, l'écarter ou le détruire sur place. Il pousse aussitôt, d'abord dans les mailles de tissu conjonctif péri-vasculaire, puis dans les couches inter-musculaires adjacentes, ses prolongements protoplasmiques richement nucléés. Or, voici qu'à peine l'effraction pariétale obtenue, le syncitium s'est individualisé et a donné naissance à des « cellules plasmodiales carcinomateuses » bien distinctes les unes des autres : ainsi est créé le cancer plasmodial (fig. 26).

Ces éléments carcinomateux sont d'énormes cellules polynucléées qui amplifient au maximum l'ensemble des caractères biologiques propres aux cellules plasmodiales de la grossesse. Douées, selon toute vraisemblance, de mouvements amiboïdes, elles vont, s'essaimant de proche en proche dans toute l'étendue des couches de l'utérus, à la façon de gros parasites.

Partout elles ont les mêmes caractères histologiques et les conservent indéfiniment. Qu'il s'agisse des espaces interfasciculaires du muscle utérin, des parois mêmes des veines, des sinus veineux ou lymphatiques, qu'elles se soient infiltrées jusqu'au pourtour des replis épithéliaux de la muqueuse utérine (fig. 27), elles se montrent sous la forme d'énormes *cellules plasmodiales*, faciles à reconnaître : même protoplasma granuleux, brillant, légèrement basophile, gorgé de sucs et de glycogène, même polymorphisme, même prolongements anguleux, mêmes noyaux bourgeonnants,

exempts de figures karyiokinétiques, mais énormes et d'une invraisemblable richesse en chromatine. J'ajouterai enfin que ces cellules plasmodiales cancérisées offrent, comme leurs congénères saines, la même tendance à l'effraction des

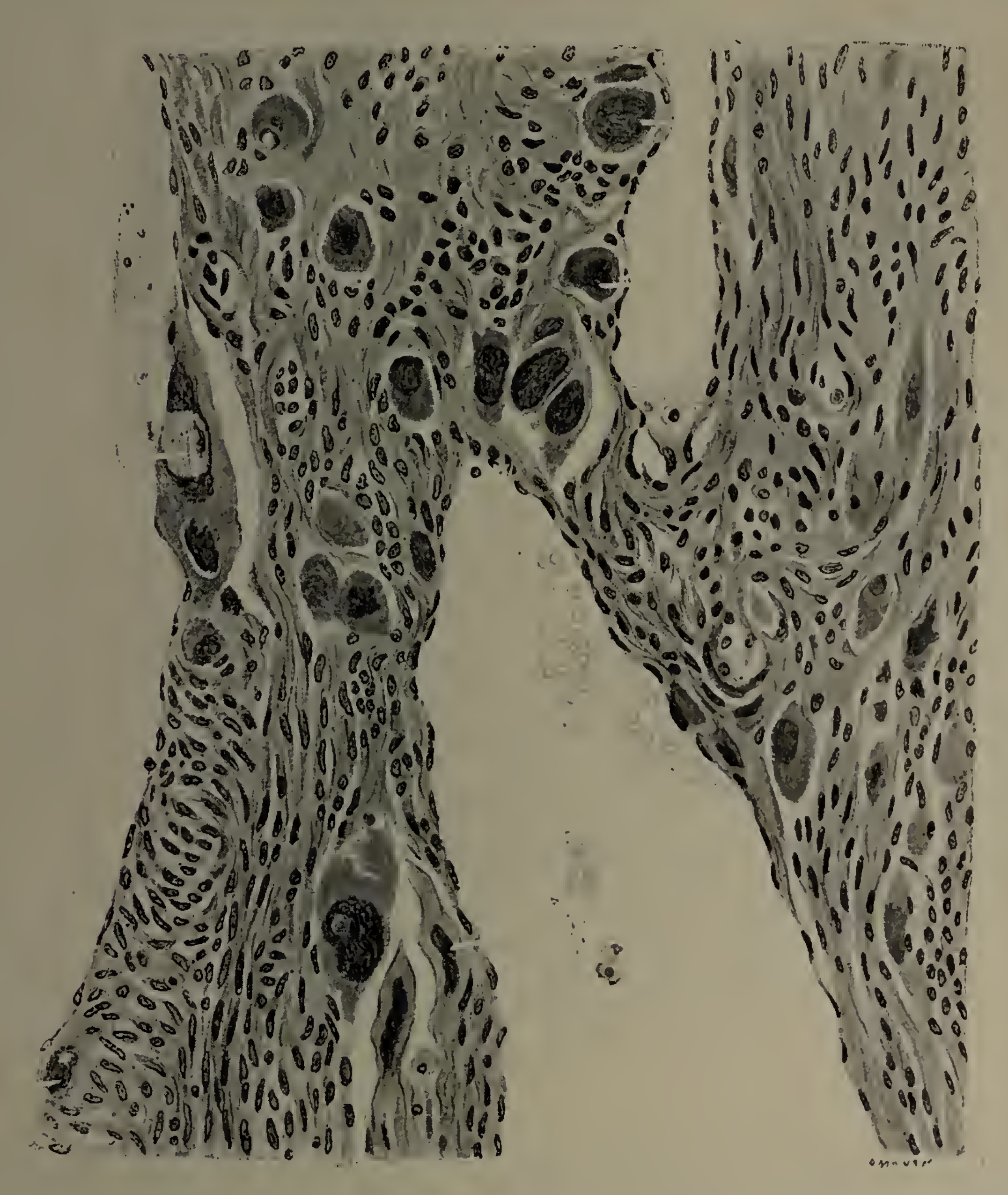


Fig. 28. — Carcinome plasmodial. — Invasion des cavités vasculaires par effraction pariétale individuelle des cellules plasmodiales cancéreuses. Trois cavités sanguines montrent leur couche endothéliale soulevée ou même rompue par la poussée des cellules cancéreuses. Les noyaux de ces cellules sont énormes, sans signes de mitose. L'un d'eux, à gauche en haut, est en dégénérescence vacuolaire.

Grossissement 250/1

parois vasculaires et la même affinité pour le « milieu sanguin et lymphatique » (fig. 28 et 29).

Les seules différences qui séparent ici l'état normal de l'état carcinomateux des cellules plasmodiales résident dans le nombre exubérant de celles-ci, leur généralisation pos-

sible à la totalité des parois utérines et la production de délabrements considérables, hémorrhagiques ou nécrobiotiques, qui peuvent défoncer l'utérus en entier, envahir la



Fig. 29. — Carcinome plasmodial. Infestation des parois veineuses par les épithéliums plasmodiaux cancérisés. — Une veinule, au centre de la figure, montre ses parois infiltrées en totalité par une colonie de cellules plasmodiales cancéreuses. Sa couche endothéliale, décollée, soulevée par des polynucléaires, associés partout aux épithéliums carcinomateux, n'est pas encore rompue. Tout autour d'elle, le cancer a semé ses grosses cellules polymorphes, amiboïdes, dont quelques-unes sont en voie de dégénérescence.

Grossissement 250/1

cavité péritonéale à la façon des pires carcinomes, ou se généraliser à l'ensemble de l'organisme, en particulier dans le poumon ou la paroi vulvo-vaginale. J'ai eu l'occasion d'examiner récemment. après extirpation chirurgicale, deux tumeurs indéterminées du vagin, qui étaient des noyaux

métastatiques secondaires à un carcinome plasmodial méconnu et se révélaient aussi caractéristiques que possible.

Le « plasmodiome malin » constitue donc, dans la pathologie générale du cancer, l'exemple le plus démonstratif qu'on puisse invoquer à l'appui de la doctrine du « parasitisme épithélial spécifique ». La cellule plasmodiale normale ne réalise-t-elle pas, de par ses fonctions mêmes, l'invasion du tissu conjonctivo-vasculaire ? Pour devenir tumorale, il ne lui manque que de subir le molimen monstrueusement hypertrophique et hyperplasiant qui est pour ainsi parler, la pierre de touche de toute métamorphose cancéreuse.

Ces données ont une importance doctrinale de premier ordre: elles apportent la preuve de la vitalité normale de certains épithéliums au sein du tissu conjonctif pendant la phase intra-utérine de notre existence. Elles permettent, en outre, de concevoir qu'une fois libéré de sa greffe utérine, le produit de la conception emporte en lui-même, parmi tant d'autres facultés héréditaires, celle de pouvoir, par accident, émettre dans son propre « milieu intérieur » tel ou tel de ses éléments épithéliaux anormalement mobilisables.

L' « hérédité cancéreuse » trouvera sans doute, un jour, dans ces faits les preuves matérielles indispensables à sa démonstration scientifique.

V

A PROPOS D'UN EPITHÉLIOMA DU MÉDIASTIN ANTÉRIEUR

ESSAI DE CLASSIFICATION DES TUMEURS CANCÉREUSES DE LA LOGE THYMIQUE

PAR MM.

J. THIROLOIX et **Robert DEBRÉ**

Professeur agrégé, médecin des hôpitaux. Interne des hôpitaux de Paris.

I

La nature et l'origine des tumeurs cancéreuses du médiastin antérieur ont donné lieu à un grand nombre de controverses et cette question présente toujours des obscurités.

L'un d'entre nous a déjà observé et étudié plusieurs de ces tumeurs, aussi notre attention a-t-elle été aussitôt attirée sur le cas qui fait l'objet de cette étude.

Voici d'abord notre observation :

Il s'agit d'un nommé N..., colporteur, âgé de 56 ans, qui entra à l'hôpital Saint-Antoine (salle Béhier, lit n° 9), le 2 mars 1907. Ses antécédents héréditaires sont les suivants : son père est mort de lithiase vésicale à l'âge de 32 ans, sa mère a succombé à 79 ans, après avoir été hémiplégique gauche pendant cinq ans. Il a été marié deux fois; sa première femme est morte de tuberculose pulmonaire, après avoir eu deux enfants qui, tous deux, ont été atteints de méningite bacillaire. De sa seconde femme il a eu un fils qui a aujourd'hui 26 ans et est en excellente santé.

Le début de la maladie actuelle paraît remonter à deux ans : il a été marqué par l'apparition de trois signes importants, des douleurs rétrosternales, une perte des forces très accusée, et de la dyspnée à prédominance nocturne. A peine N... était-il endormi dans le décubitus horizontal, qu'il était brusquement réveillé par une sensation d'étouffement qu'il faisait disparaître en restant quelques heures dans la position demi-assise. Il n'a jamais présenté à cette première phase de la maladie d'hémoptysie, d'expectoration ni de respiration bruyante. Dans la journée il était relativement calme et vaquait à ses occupations.

Aux repas il n'éprouvait aucune difficulté pour avaler les divers aliments, il mangeait de tout, et jusqu'au dernier jour il a absorbé de la viande de bœuf, des œufs, des pâtes alimentaires, des purées de légumes. Jamais la symptomatologie n'a été celle d'une sténose œsophagienne et il n'est venu à l'idée d'aucun médecin (MM. Belin, Bensaude et Beclère) de pratiquer le cathétérisme œsophagien. Pendant dix-huit mois, tout le syndrome clinique ne varie pas, se traduisant toujours par de l'amaigrissement, de la perte des forces, des douleurs continues dans la région rétrosternale supérieure, douleurs qui s'accusent pendant la déglutition des morceaux de pain insuffisamment mastiqués, enfin par des accès de dypsnée nocturne.

C'est en septembre 1906 que les troubles s'aggravent : N... ne peut plus dormir dans son lit et passe les nuits dans un fauteuil, soutenu par des oreillers pour que le tronc reste bien dans la rectitude ou bien même il se penche en avant. L'oppression est telle quand il s'abandonne au sommeil qu'il est obligé de laisser constamment les fenêtres ouvertes. Dans la journée, il peut circuler, mais il marche courbé pour dilater au maximum sa cavité thoracique. C'est à cette époque, que pour la première fois, sa femme fait une remarque importante : pour calmer les douleurs de son mari, elle pratiquait tous les trois jours un badigeonnage de la poitrine à la teinture d'iode, elle fut frappée à ce moment de l'apparition d'une petite nodosité. Cette petite nodosité siégeait au devant du thorax près de l'insertion des premières côtes gauches au sternum et était, dès le début dure comme de l'os. Elle n'a cessé de progresser jusqu'à aujourd'hui.

Ce n'est qu'en décembre 1906, trois mois après l'apparition du noyau costo-sternal qu'on constata l'existence dans le creux sus-sternal et dans la région carotidienne droite inférieure, de petites masses arrondies, ligneuses, séparées les unes des autres. L'évolution de ces symptômes, douleurs, dyspnée avec paroxysmes, amaigrissement et tumeur, fut lente et progressive, et voici le bilan des constatations que nous pûmes faire, au moment de l'entrée de N... à l'hôpital, c'est-à-dire six heures avant sa mort.

N... qu'on est allé chercher dans la salle voisine pour qu'on l'examine à l'amphithéâtre est, après avoir fait quelques pas rapides, en pleine dypsnée : il a de la polypnée (80 respirations par minute), de la

turgescence des veines du cou, du tirage sous-sternal et de la dépression inspiratoire des espaces intercostaux, mais il n'a pas de cornage; sa respiration est à peine bruyante.

Au devant du sternum on trouve une tumeur bombée, irrégulière, à consistance très dure, ostéo-cartilagineuse. Cette masse qui a le volume du poing occupe la première pièce du sternum. La peau à son niveau est intacte, mobile, et le réseau veineux sous-cutané est peu accusé. Les doigts repliés pénétrant dans le creux sus-sternal derrière la fourchette, sentent une masse indurée irrégulière qui se continue avec les nodosités ganglionnaires de la région rétro-sterno-cléido-mastoïdienne droite. Toutes ces masses sont indurées, ligneuses, et ne sont ni expansives, ni pulsatiles.

La trachée n'est pas déplacée, le corps thyroïde paraît normal. La voix n'est pas altérée dans son timbre et son intensité. Les cavités buccale et pharyngée sont normales : il n'y a aucune adénopathie sous-maxillaire. Il n'y a pas de cyanose ni d'œdème des extrémités supérieures ou inférieures.

L'examen des différents appareils : pleuro-pulmonaire, cardiaque, digestif, ne montre aucun trouble fonctionnel. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'absence d'inégalité des pupilles, le jeu normal du diaphragme, la conservation du timbre de la voix, l'absence de toux coqueluchoïde, permettent d'admettre qu'il n'y a pas de gêne continuelle par compression du grand sympathique, des phréniques, des récurrents et des pneumogastriques. La parésie et les douleurs survenues dans le membre supérieur droit indiquent une compression du plexus brachial. N... a subi un amaigrissement énorme (de 40 kilogrammes), il est squelettique. Il succombe le 2 mars pendant la nuit dans une crise d'asphyxie.

L'autopsie pratiquée trente-six heures après la mort permet de faire les constatations suivantes :

Le tégument cutané du cou et du thorax n'a contracté aucune adhérence avec les tissus profonds. La peau incisée, on tombe sur la masse pré-sternale, qui est blanchâtre, cartilagineuse et irrégulière, cette masse superficielle fait corps avec l'os et se continue avec la néoplasie rétro-sternale. Aussi, pour inspecter cette dernière, est-on obligé de pratiquer une section au ras de la face postérieure du sternum. Cet os enlevé, on aperçoit alors une masse blanche, indurée, qui, vue par sa face antérieure, paraît triangulaire à base cervicale et à sommet tronqué péricardique, tandis que vue d'en haut par sa base cervicale, elle a une forme pyramidale. Cette masse blanche qui a le volume d'une tête d'adulte tranche sur le ton noir, anthracosique des deux poumons. Le tissu de la néoplasie est dur, crie sous le scalpel et donne au raclage un peu de suc laiteux.

La masse occupe toute la loge « thymique », c'est-à-dire la région du médiastin antérieur située entre le sternum et le péricarde. En

avant la masse a non seulement envahi le sternum, mais a gagné par contiguïté les deux plèvres médiastines et les bords des poumons dans leurs deux tiers supérieurs.

Des incisions antéro-postérieures montrent que tous les organes : vaisseaux artériels et veineux, nerfs, trachée, bronches, oreillette, péri-



Fig. 1. — On a pratiqué une section antéro-postérieure ouvrant la trachée et séparant la tumeur en deux parties qui ont été rabattues de chaque côté. On peut voir ainsi la tumeur moulant pour ainsi dire la trachée, les vaisseaux de la base du cou, les oreillettes et envahissant les bords des poumons. (D'après un dessin de M. Keller).

carde, sont enfouis dans la masse cancéreuse, mais aucun n'a été envahi, ni perforé par elle. On dirait qu'on a versé dans la loge thymique de la paraffine fondue et que cette paraffine en se solidifiant a enrobé tous les organes pour les réunir en un bloc. La masse adhère intimement à tous les organes. En aucun point de la masse on ne trouve de formation kystique ou de points ramollis. L'examen des différents viscères thoraciques montre leur intégrité.

Les plèvres ne contiennent pas de liquide séro-sanguinolent. Les poumons sont anthracosiques, ne présentant, hormis cette bande mar-

ginale antérieure cancéreuse d'une étendue de quelques centimètres, aucun autre point de dégénérescence épithéliomateuse. Les ganglions intertrachéo-bronchiques sont anthracosiques mais non infiltrés.

Le péricarde ne renferme pas de liquide et pourtant on aperçoit à la face interne de son feuillet pariétal un grand nombre de nodosités, de saillies mamelonnées dépendant de la masse principale. A leur niveau, l'endothélium est intact. L'incision des gros vaisseaux de la base du cœur, des cavités de cet organe, n'y montre aucune lésion.

Le larynx, le corps thyroïde, la trachée, l'œsophage ne sont pas altérés. Enfin, il a été impossible de déceler en aucun point du corps, au niveau du nez, de la bouche, du pharynx, de la peau, ou dans la cavité abdominale enfin, un autre foyer néoplasique.

L'examen histologique a porté sur différents points de la masse : partie centrale et périphérique de la tumeur, bords du poumon. Les préparations qui ont été fixées, certaines au formol, d'autres à l'alcool, montées à la paraffine, colorées par l'hématéine-éosine, le van Gieson et le picro- carmin permettent de faire les constatations suivantes.

Le *stroma* est très épais, il est essentiellement constitué par du tissu conjonctif adulte dont les fibrilles prennent bien les matières colorantes et où les noyaux sont nettement colorés, sauf en certains points où les fibres sont moins nettes et plus rares, séparées par une substance intercellulaire mal colorée par l'éosine et le carmin comme s'il y avait une ébauche de dégénérescence myxomateuse.

Dans ce stroma, on rencontre, par place, de nombreuses cellules cancéreuses et aussi des infiltrations de cellules embryonnaires. Le stroma est peu vasculaire : les parois des vaisseaux qu'on y rencontre sont nettes et bien formées. La disposition du stroma est variable suivant les points considérés, en certains endroits il forme des bandes rectilignes ou curvilignes, larges ou aplaties, délimitant des alvéoles d'aspect et d'étendue variables ; en d'autres, il constitue une masse plus ou moins volumineuse à la périphérie de laquelle se trouvent les cellules cancéreuses.

Les *cellules principales* se disposent en boyaux plus ou moins épais et réguliers ou en amas remplissant les alvéoles délimités par le stroma ; en certains points, les placards se

continuent insensiblement avec les traînées cellulaires du stroma.

De dimensions très différentes (de 5 à 30 μ), elles sont



Fig. 2. — En haut de la figure, au milieu des cellules principales dont on notera l'irrégularité, une cavité vide à paroi formée de cellules aplaties. On peut voir parmi les cellules principales, soit en plein stroma, un certain nombre de *corps concentriques*.

polyédriques, prismatiques, ovales ou sphériques, par pla-

ces aplaties ou étalées. Le noyau unique, quelquefois double, est volumineux, arrondi en général et bien coloré ; il contient plusieurs nucléoles.

Le protoplasma abondant est variable d'aspect : ou bien clair et fragile il s'est altéré sous l'influence des réactifs et présente des apparences variées : fusiformes, étoilées, etc... Ces déformations semblent pour une certaine part, être dues à la technique.

D'autres cellules ont un protoplasma mieux coloré, plus

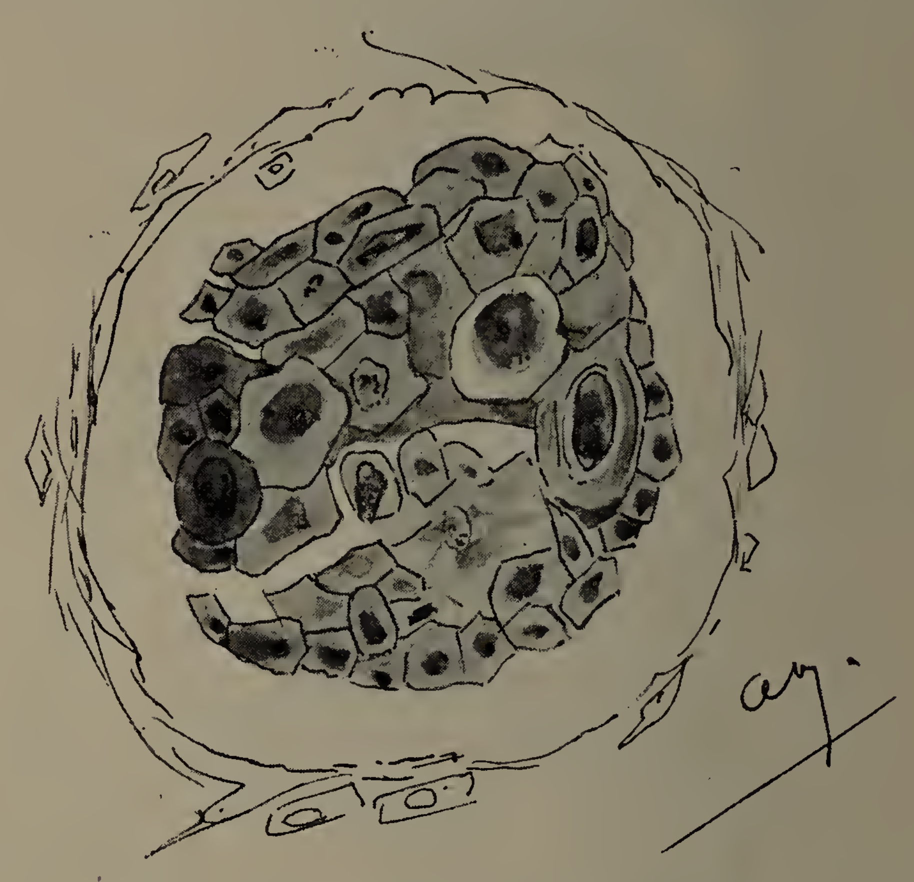


Fig. 3. — Schéma d'un *corps concentrique*.

dense et, parmi elles, plusieurs offrent une évolution cornée partielle ou totale, mais toujours irrégulière en ce sens qu'il n'y a pas formation d'éléidine et que le noyau ne disparaît pas.

Ces cellules en kératinisation anormale présentent des formes très caractéristiques : cellules incluses, cellules à double membrane, etc.

Il existe enfin *deux formations spéciales* qui attirent l'attention :

1° En certains points, on rencontre des amas cellulaires sphériques absolument particuliers, composés de cellules volumineuses, claires, multinucléées, accolées les unes aux

autres plutôt qu'imbriquées entre elles et disposées de telle façon que les cellules les plus volumineuses soient au centre et les cellules les plus aplaties à la périphérie. Il s'agit, on le voit, de véritables « globes épidermiques inversés » (cette expression est de M. Veau), tandis que nulle part il n'y a dans la tumeur de globe épidermique proprement dit.

2° Par place on rencontre des cavités dont quelques-unes sont considérables ; leur forme est assez régulièrement cylindrique, leur paroi constituée par des cellules aplaties, quelques-unes sont absolument vides, les autres remplies de détritus cellulaires, d'autres enfin d'une substance ayant l'aspect et les réactions de la mucine. Jamais on ne rencontre dans ces cavités de leucocytes ou d'hématies.

Enfin, il faut signaler qu'au niveau du poumon envahi, on observe la persistance du stroma lobulaire anthracosique et des alvéoles que farcissent des amas de cellules principales. Dans ces amas se creusent des cavités identiques à celles qu'on rencontrait dans les autres parties de la tumeur.

Étant donné cet examen histologique, on doit se demander : 1° quelle est la nature ; 2° quelle est l'origine de cette tumeur.

II

On peut songer à un cylindrome, à un sarcome ou à un épithélioma.

L'existence de tissu à allure myxomateuse et de cavités vésiculaires fait penser un moment aux tumeurs décrites sous le nom de cylindrome ; mais l'absence de bourgeons myxomateux vrais pénétrant les amas cellulaires et l'absence de fentes tapissées d'une seule couche de cellules à allures épithéliales empêchent de faire ce diagnostic. Il faut cependant retenir l'existence d'îlots de dégénérescence myxomateuse au niveau du stroma conjonctif.

Le diagnostic entre l'épithélioma et le sarcome est au contraire plus délicat. Cependant la disposition et la mor-

phologie des cellules principales, le groupement de celles-ci et l'existence d'un stroma à vaisseaux nettement formés, sont des arguments décisifs en faveur de l'épithélioma.

L'aspect des cellules, l'évolution cornée manifeste d'un certain nombre d'éléments rapprochent cette tumeur des épithéliomas pavimenteux.

Mais cet épithélioma pavimenteux n'a ni l'allure nette d'un épithélioma pavimenteux lobulé, car les corps concentriques que nous avons rencontrés ne sont pas des globes épidermiques, ni l'aspect de l'épithélioma tubulé dont il se rapproche, il est vrai, davantage.

En somme, il s'agit d'un épithélioma représentant une forme métatypique d'épithélioma pavimenteux et contenant des vésicules muqueuses et des corps concentriques.

III

Pour savoir quels sont les tissus normaux ou les reliquats fœtaux anormaux qui, dans le médiastin antérieur, pourraient donner naissance à un épithélioma de ce genre, il faut rappeler quelques notions embryologiques.

On sait que les arcs branchiaux forment des bourrelets parallèles, échelonnés de haut en bas, séparés par les fentes branchiales au niveau desquelles l'intestin pousse des diverticules, si bien qu'au fond de la fente, l'ectoderme (sillon branchial externe) vient presque au contact de l'entoderme (sillon branchial interne) puisqu'il n'y a entre eux qu'une mince lame mésenchymateuse.

Le développement inégal des arcs branchiaux et l'emboîtement des arcs inférieurs par les premiers, la disposition enfin de la masse céphalique qui, étant donnée la flexion du corps de l'embryon, affleure la saillie péricardique, expliquent l'évolution ultérieure du système branchial : la 1re fente disparaît par déplissement; au contraire, il est probable que plus fréquemment les fentes inférieures disparaissent par enclavement. Quant aux arcs inférieurs (3e et 4e arcs) restés rudimentaires, ils se trouvent véritablement enfouis, grâce à la fusion du 2e arc hyoïdien et de

la saillie péricardique (futur thorax); aussi les téguments de la face inférieure du 2e arc, la totalité des téguments des 3e et 4e et le tégument de la partie supérieure de la saillie péricardique se trouvent-ils inclus dans le mésenchyme cervical. Normalement ils se résorbent.

Cet appareil branchial pousse des évaginations qui constituent plus tard le thymus et le corps thyroïde.

La glande thyroïde se développe par trois ébauches: l'une médiane et impaire naît aux dépens de l'épithélium pharyngé au niveau du 2e arc branchial, les deux autres, latérales, naissent également aux dépens de l'épithélium pharyngé, mais au niveau de la dernière fente branchiale. Quant au thymus, formé principalement aux dépens de la 3e fente branchiale, il est constitué de chaque côté par un diverticule épithélial qui bourgeonne et se développe de haut en bas vers le péricarde. Peu à peu les deux ébauches se fusionnent, puis, tandis que le canal diverticulaire se transforme en un axe conjonctif par un processus mal connu, aux ébauches épithéliales succèdent des nodules lymphoïdes et il ne reste plus, comme vestige des acini épithéliaux, que les corpuscules de Hassal. On admet que, comme le corps thyroïde, le thymus est d'origine entodermique (Kölliker, Born, His enfin qui est revenu sur sa première opinion).

Normalement le thymus s'atrophie chez l'enfant et disparaît chez l'adulte, de même que s'atrophient et disparaissent les téguments branchiaux dont l'inclusion a été signalée plus haut. Mais cette involution peut se faire imparfaitement et il peut persister dans le tissu cellulaire une partie de ces éléments. Volkmann, Veau, ont démontré, et leur opinion est aujourd'hui généralement admise, que ces débris branchiaux étaient l'origine des fistules cervicales, des kystes dermoïdes (branchiomes bénins) et des épithéliomas branchiaux (branchiomes malins) du cou.

Or le cœur descend de la région cervicale vers le thorax et il est suivi dans sa descente par les arcs aortiques, ceux-ci vont pouvoir entraîner ces mêmes débris embryonnaires : n'y a-t-il pas normalement chez le chien au devant de la crosse de l'aorte une thyroïde accessoire (Wœlfler)? Si bien

qu'au niveau du médiastin antérieur, dans cette loge qu'occupe chez l'enfant le thymus, sur la face antérieure du pédicule vasculaire et du péricarde, on pourra rencontrer un certain nombre de formations épithéliales d'origine embryonnaire : vestiges entodermiques thymiques [1] ou thyroïdiens, vestiges ectodermiques du feuillet ventral des fentes branchiales.

Il est un autre processus, invoqué par Verneuil, Remak, Lannelongue et Achard, pour l'explication de certains kystes dermoïdes et qui explique également la présence du tissu épithélial, au niveau de cette région. D'après ces auteurs, les kystes dermoïdes du médiastin sont dus à un enclavement du tégument cutané de l'embryon au moment de la fermeture du thorax. Que cette petite masse dermo-épidermique s'éloigne, puis se détache de l'ectoderme, évolue en « kyste », et le kyste dermoïde du médiastin antérieur sera constitué (Nandrot).

De cet exposé il résulte qu'un cancer épithélial du médiastin antérieur peut dériver : 1° d'une masse dermo-épidermique enclavée, par vice de développement, suivant l'hypothèse de Lannelongue et Achard, que cette petite masse ait évoluée immédiatement en épithélioma ou bien qu'un kyste dermoïde, né à ses dépens, se soit transformé en tumeur maligne (Richard); 2° de débris arrêtés dans leur involution et entraînés dans le médiastin, qu'ils proviennent du thymus, du corps thyroïde ou de vestiges branchiaux.

IV

Il semble bien peu vraisemblable que la tumeur dont on a lu la description dérive d'une masse dermo-épidermique enclavée suivant l'hypothèse de Lannelongue et Achard, car il devrait s'agir d'un épithélioma nettement et purement malpighien. Au contraire, il nous faut examiner les faits

1. Le thymus peut également entraîner avec lui, comme l'a admis Marfan des débris ectodermiques de la 3e fente ; cette hypothèse, favorable à l'explication de certains kystes dermoïdes ne modifierait pas notre démonstration.

pour savoir si notre cancer médiastinal est un épithélioma thymique thyroïdien ou branchial.

L'origine *thyroïdienne* ne semble pas probable. Il existe bien des cas d'épithéliomas pavimenteux du corps thyroïde, mais ils ont des caractères particuliers, ils sont extrêmement rares et peuvent s'expliquer par la persistance dans le corps thyroïde des débris des fentes branchiales qui ont donné naissance à cette glande [1].

L'hypothèse de l'origine *thymique* de notre épithélioma mérite au contraire un long examen. Un grand nombre de tumeurs malignes du médiastin antérieur ont, en effet, été considérées, par les auteurs qui les ont étudiées, comme des néoplasmes primitifs du thymus.

S'il s'agit, en général, de tumeurs différentes de la nôtre : lymphosarcomes, lymphadénomes, sarcomes, fibrosarcomes, il nous importe cependant de savoir sur quels arguments s'appuient les différents auteurs pour affirmer l'origine thymique de ces néoplasmes; or, dans la plupart des observations, l'examen histologique manque ou bien est tout à fait incomplet, et l'origine thymique est exclusivement justifiée par la *forme et la situation de la tumeur.*

Ces observations mises à part, on peut considérer que, pour les auteurs, l'origine thymiqne des néoplasmes malins du médiastin antérieur est justifiée par l'un des deux caractères anatomiques suivants :

Ou bien on voit, plus ou moins nombreux dans les coupes, des globes cellulaires dont la périphérie est constituée par de grandes cellules imbriquées et le centre par de petits éléments mal connus, comparables dans une certaine mesure aux globes épidermiques des épithéliomas lobulés : on a reconnu la description d'un corpuscule de Hassal. Pour la plupart des auteurs, la présence dans une tumeur du médiastin antérieur de ces *reliquats du thymus* suffit à affirmer son origine thymique.

Dans d'autres cas, au contraire, c'est la *disposition des*

1. Herrenschmidt, dans sa thèse, a publié l'étude de 2 cas personnels d'épithéliomas pavimenteux du corps thyroïde qu'il considère comme expliqués par la théorie basocellulaire de Krompecher.

tissus, la structure même de la tumeur qui attire l'attention : Grandhomme montre bien en effet que, pour ses cas de lymphosarcomes médiastinaux, on pourrait hésiter entre l'origine ganglionnaire et thymique, mais on y rencontre des cellules épithélioïdes. Elles existent certes dans les tumeurs lymphatiques, mais elles n'y sont pas si nombreuses et surtout n'ont pas ce *groupement glanduliforme* (*druesenartige gruppierung*), qui rappelle l'hypertrophie épithélioïde ou hypertrophie à grosses cellules du thymus décrite par Lochte.

N'est-ce pas ce même caractère qui a frappé d'autres anatomopathologistes comme on peut le voir en lisant tout d'abord l'observation ancienne de Hedenius, rapportée par Hahn et Thomas, sous le nom de « sarcome hémorragique développé aux dépens du thymus »? Dans cette tumeur constituée par des traînées de cellules rondes et fusiformes entre lesquelles s'étalent des nappes hémorragiques et par des amas lymphoïdes à côté d'îlots adipeux, Hedenius a rencontré des cellules épithéliales qu'il croit d'origine vasculaire, mais, dit-il « la couronne de grandes cellules cubiques ou arrondies, contenant des noyaux ovalaires, ressemblait tellement à de l'épithélium, que je crus un instant voir le *canal excréteur d'une glande* ».

Sans vouloir rien affirmer au sujet d'une observation déjà vieille et qui prête sans doute à mainte interprétation, ne semble-t-il pas légitime de rapprocher cette appréciation d'Hedenius du « groupement glanduliforme » de Lochte et Grandhomme? De même dans une observation plus récente et très complète, Michel Dansac a pu voir au milieu de travées conjonctives, d'amas lymphoïdes et de lobules adipeux des éléments épithéliaux volumineux, cuboïdes, ressemblant à de grosses cellules glandulaires, tantôt constituant des lobules, tantôt tapissant les mailles du réseau, et formant alors des cavités rappelant un tissu glandulaire. Ne pourrait-on pas aussi rapprocher de ces cas le cas I du mémoire de M. Letulle, lymphosarcome bizarre où « les cellules sarcomateuses paraissent organisées selon un type supérieur, très curieusement différencié ». Ce sont en effet de grosses

cellules polymorphes qui sont disposées » tantôt sous forme de traînées trabéculaires, tantôt à la façon de cellules *glandulaires épithéliales* ». En nombre de points « ces cellules s'ordonnent sous forme de trabécules radiées autour de la lumière d'un vaisseau veineux ». En somme il s'agit, dit l'auteur, d'un « sarcome *adénomateux* ».

Dans tous ces cas, les cellules épithéliales ne constituent que pour une part le tissu néoplasique. Beaucoup plus importante, pour arriver à une conception précise de notre tumeur, est l'étude des *épithéliomas proprement dits*. Leur énumération est brève et c'est uniquement dans les publications françaises que nous avons pu en trouver des observations.

La première observation qui date de 1888 (épithélioma pavimenteux lobulé) est due à l'un de nous. Elle fut communiquée à M. Letulle dont le mémoire de 1890 démontre pour la première fois et définitivement l'existence d'épithéliomas primitifs médiastinaux d'origine thymique; en 1894 l'un de nous présente avec M. Vermorel à la Société anatomique un « épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques à point de départ thymique ». La même année paraît la thèse de M. Ambrosini, inspirée par l'un de nous et qui contient une observation d'épithélioma pavimenteux tubulé, une observation de « carcinome diffus atypique » et une observation de « carcinome alvéolaire ». MM. Paviot et Gerest publient en 1896 une très belle observation d'épithélioma primitif du thymus. L'observation actuelle, si l'on ne compte que les épithéliomas purs, serait donc, sauf oubli, la septième de cette série. Or tous ces cas d'épithéliomas médiastinaux sont loin d'être semblables les uns aux autres et on peut, nous semble-t-il, les diviser en deux classes :

Tout d'abord les épithéliomas pavimenteux simples, qu'ils soient tubulés ou lobulés; et cette catégorie comprendra le cas de Thiroloix, publié par M. Letulle, le cas de Vermorel et Thiroloix, les observations I et II de la thèse d'Ambrosini.

Absolument différentes sont les observations de MM. Paviot et Gerest et la nôtre, et ces deux cas nous semblent absolument comparables. Les cellules cancéreuses dans les

deux cas ont nettement le caractère épithélial, elles sont dans les deux cas inégales, « inégalité d'une cellule à une autre cellule immédiatement voisine», « inégalité choquante », suivant le mot expressif de MM. Paviot et Gerest. Le stroma identique dans les deux cas, est abondant, par place conjonctif, par place anhyste, délimitant là des traînées, là des îlots cellulaires. Les vaisseaux sont rares et à parois bien nettes et bien formées dans les deux observations. Enfin les corps sphériques vus par les auteurs de Lyon, constitués par « trois ou quatre cellules emboîtées, accolées, et non imbriquées », « véritables blocs cellulaires polymorphes, à bords mousses, à facettes curvilignes, granuleux à contours peu nets », nous paraissent comparables à ceux que nous avons observés, quoique cependant les corpuscules observés par nous soient constitués par un plus grand nombre de cellules et aient l'aspect plus nettement sphérique que ces corps concentriques observés par MM. Tripier, Paviot et Gerest.

V

Il reste à savoir quelle origine on doit attribuer à ces différentes catégories de tumeurs de la loge thymique. MM. Paviot et Gerest divisent les épithéliomas thymiques en trois catégories : 1° la forme dite sarcomateuse, où les petites cellules rondes ont un caractère épithélioïde peu marqué; 2° les formes à cellules du type malpighien et à globes épidermiques; 3° les formes à corps concentriques (observation de Hahn et Thomas et observation des auteurs).

Cette classification nous paraît devoir être modifiée, de par les rapprochements précédemment établis et de par la notion nouvelle de branchiomes médiastinaux qui sera justifiée plus loin.

Dans une *première catégorie*, il nous semble qu'on pourrait ranger les tumeurs dont nous parlions en premier lieu; elles seront mixtes : lymphosarcomateuses, lymphofibromateuses, fibrosarcomateuses, elles contiendront quelques cellules à type épithélial et ces cellules ou bien ne seront autres que les corpuscules de Hassal (corps sphériques à périphérie

constituée par des cellules volumineuses, à centre formé par de petits éléments), ou bien auront une disposition pseudo-glandulaire. A cette catégorie appartiennent les observations de Eiger, rapportées par Grandhomme, le cas personnel de Grandhomme, l'observation I du mémoire de M. Letulle, l'observation de Hedenius, Hahn et Thomas, celle de Michel Dansac. La *combinaison de ces différents tissus*, « gros argument en faveur de leur origine glandulaire », comme le fait remarquer M. Letulle, l'*existence de corpuscules de Hassal* caractéristiques du thymus, l'*aspect pseudo-glandulaire* enfin signalé d'une façon si particulière par les auteurs, permettent de considérer cette catégorie de tumeurs du médiastin antérieur comme les *tumeurs propres du thymus*. Le thymus ne doit-il pas avoir, comme tout organe ayant des cellules spécifiques, une « tumeur » spécifique, ainsi que le font remarquer MM. Paviot et Gerest? C'est donc à cette catégorie de néoplasmes que nous donnerons le nom créé par Grandhomme de **Thymomes**.

Un *second groupe* serait formé par les tumeurs à épithélioma pavimenteux typique : dans ce groupe entrerait l'observation VII du mémoire de M. Letulle, « tumeur constituée par une charpente fibreuse dense, circonscrivant des alvéoles ou mieux des boyaux remplis de cellules épithéliales. Ces cellules tassées les unes contre les autres ont un protoplasma clair, crénelé sur les bords, avec un noyau très évident et avide de carmin. Ce sont de véritables cellules épithéliales de la couche de Malpighi... Il s'agit, en somme, d'un *épithélioma pavimenteux tout à fait typique* primitivement développé au milieu du tissu cellulo-adipeux du médiastin antérieur et supérieur. » De même l'observation de Vermorel et Thiroloix communiquée à la Société anatomique est celle d'un épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques. L'observation I de la thèse d'Ambrosini (personnelle) est celle d'un épithélioma pavimenteux tubulé. L'origine de ces tumeurs est difficile à préciser, sa nature thymique admise par M. Letulle est mise en doute par MM. Paviot et Gerest. On doit se demander, nous semble-t-il, si ces épithéliomas cutanés, ces véritables *tumeurs de la*

peau incluses dans le médiastin, ne pourraient pas s'expliquer par l'enclavement du tégument cutané de l'embryon au moment de la fermeture du thorax, hypothèse défendue, comme on l'a vu, en ce qui concerne le kyste dermoïde, par Lannelongue et Achard ? Ces tumeurs pourraient alors être nommées **épithéliomas cutanés par inclusion**.

Enfin l'explication de la *dernière catégorie* des tumeurs que nous avons essayé de classer attire spécialement notre attention.

Qu'on relise l'excellente étude histologique des épithéliomas branchiaux de la région cervicale dans la thèse de M. Veau et qu'on les compare avec l'étude que nous donnons plus haut de notre tumeur médiastinale et on sera frappé par l'existence de nombreuses ressemblances entre ces deux descriptions.

Les cellules fondamentales des branchiomes malins du cou ont une forme variable : cubiques, rondes, étoilées, cylindriques, etc., elles sont parfois anastomosées par leurs prolongements, leur noyau est volumineux, il a plusieurs nucléoles, leur protoplasma est clair, parfois peu abondant, parfois vacuolaire; le groupement des cellules est variable, en files répandues dans le stroma, ou bien disposées en traînées à réseau plexiforme ou en revêtement continu d'une grande cavité, ou enfin en amas nodulaires. Le stroma conjonctif subit souvent la dégénérescence myxomateuse. Les vaisseaux ont des parois nettes, parfois même hypertrophiées. Enfin, on retrouve dans ces tumeurs des *globes épidermiques* qui (observation IV de M. Veau), offrent la disposition « du globe épidermique inversé » et aussi des *vésicules*, situées en général au centre d'un amas de cellules fondamentales, limitées par une ou plusieurs assises de cellules cylindriques ou cubiques régulièrement ordonnées par rapport au centre de la vésicule qui contient une masse homogène colloïde.

Malgré quelques différences secondaires, ces *tumeurs branchiales* décrites par M. Veau ressemblent singulièrement à la tumeur décrite par MM. Paviot et Gerest et à celle dont nous publions aujourd'hui l'observation. Si bien

que l'on est tenté d'admettre également une origine branchiale pour ces tumeurs médiastinales. L'embryologie ne nous a-t-elle pas démontré qu'il était aussi légitime d'admettre au niveau du médiastin qu'au niveau du cou l'existence de branchiomes bénins et de branchiomes malins?

On ne saurait considérer comme close la discussion que nous paraît devoir ouvrir cette tumeur médiastinale à diagnostic difficile, ni comme définitive cette classification des tumeurs épithéliales pures ou mixtes, nées dans le médiastin antérieur. De nouvelles recherches sont nécessaires pour compléter l'étude anatomique et pathogénique des *thymomes*, des *épithéliomas cutanés par inclusion* et des *branchiomes malins* du médiastin antérieur.

BIBLIOGRAPHIE

AMBROSINI. De l'épithélioma du thymus, *Thèse* de Paris, 1894.

BRAULT. Sur le développement des épithéliomas d'origine ectodermique et en particulier sur les modifications des cellules qui les constituent (*Presse médicale*, 1894, n° 28).

BRUCH. Tumeur maligne du médiastin d'origine thymique (*Progrès médical*, 1904, p. 267).

BRUNET. Carcinome branchiogène (*Samm. klin. Vortr.*, Leipzig, 1903, n° 360).

CLERC. Tumeur du médiastin (*Bulletin de la Soc. anat.*, 1897, p. 716).

CRUCHET. Tumeur du médiastin avec oblitération de la veine cave supérieure (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1900, p. 349).

DERVAUX. Tumeurs du médastin d'origine thymique (*Journal des sciences médicales de Lille*, 1902, p. 225).

GRANDHOMME. Tumeurs du médiastin antérieur et leurs rapports avec le thymus, *Thèse* d'Heidelberg, 1900.

HAHN et THOMAS. Du rôle du thymus dans la pathogénie des tumeurs du médiastin (*Arch. génér. de Médecine*, 1879).

HERRENSCHMIDT. Carcinomes parvimenteux du corps thyroïde; interprétation par la théorie des tumeurs d'origine basale. *Thèse*, Paris, 1904.

LANNELONGUE et ACHARD. *Traité des kystes congénitaux*, Paris, 1886.

LEJONNE et PAGNIEZ. Tumeur du médiastin (*Bullet. Société anat.*, 1900, II, p. 678).

LETULLE. Néoplasme primitif du médiastin antérieur (*Semaine médicale*, 18 sept., 1887, p. 355, n° 40).

LETULLE. Thymus et tumeurs malignes primitives du médiastin antérieur (*Archives générales de Médecine*, 1890, t. II, p. 641).

LOCHTE. Zur Kentniss des epitheloïdes Umwandlung der Thymus (*Centralbl. der Pathol.*, 1899, p. 1).

LORAIN. Lymphadénome du médiastin antérieur (*Société anatomique*, 1904, p. 257).

Ludwig. Sur un cas de tumeur du médiastin. *Thèse*, Munich, 1900.
Marfan. Kyste dermoïde du médiastin antérieur (*Gaz. hebd.*, 1891).
Nordmann. Tumeurs du médiastin (*Lyon médical*, 1905, p. 294).
Paviot et Gerest. Un cas d'épithélioma primitif du thymus; valeur des corps concentriques pour le diagnostic étiologique (*Archives de médecine expérimentale*, 1896, p. 606).
Rendu. Des tumeurs du médiastin (*Arch. gén. de Méd.*, 1875).
Richard. Ueber die Geschwuelste der Kiemenfalten (*Beitr. z. klin. Chir.*, 1888, III, 165)
Seidel. Les tumeurs du thymus. *Thèse* de Leipzig, 1902.
Spillmann. Tumeurs du médiastin, Nancy, 1905, p. 56.
Victor Veau. Étude de l'épithélioma branchial du cou (branchiome malin de la région cervicale). *Thèse* de Paris, 1901.
Vermorel et Thiroloix. Épithelioma pavimenteux lobulé du thymus (*Sociéte anatomique*, 1894, p. 702).
Volkmann. Das tiefe branchiogene, Halscarcinom (*Centr. f. Chir.*, 28 janv., 1882, p. 49).
Zicas. Contribution à l'étude des épithéliomas branchiaux. *Thèse*, Paris, 1903.

Paris. — Typ. PHILIPPE RENOUARD, 19, rue des Saints-Pères. — 47101